

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
імені Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАШКОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.36-002.2-036.8:577.113.3]-071-036.22:616-056.2(477.7)

ДИСЕРТАЦІЯ

**«КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГ У
ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ
УКРАЇНИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НУКЛЕОТИДНИХ,
НУКЛЕОЗИДНИХ АНАЛОГІВ»**

14.01.13 – «Інфекційні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І. В. Пашков

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Федорченко Сергій Валерійович, доктор медичних наук

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Пашков Ігор Володимирович: Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю **14.01.13** «Інфекційні хвороби». ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ України", Київ, 2021.

Дисертація присвячена дослідженню клініко-епідеміологічних характеристик хронічного гепатиту В у південному регіоні України (на прикладі Миколаївської області) та ефективності використання нуклеотидних і нуклеозидних аналогів та пег-інтерферону- α -2а в схемах терапії, в залежності від клініко-лабораторних предикторів відповіді на противірусне лікування.

Для досягнення поставленої мети з 2014 по 2019 рік проведено 2 види клінічних досліджень.

На першому етапі дисертаційної роботи досліджувались поширеність HBsAg-носійства в Миколаївській області серед вагітних та донорів крові.

Встановлено, що основний приріст числа донорів за період 2007-2016 рр. був у м. Миколаїв (95,1%), приріст в районах області становив 50,7%, найменша кількість виявлених HBsAg у донорів зареєстрована в 2012 році, загальне число HBsAg зменшилось на 43,2%. Найменші показники були за період 2011-2013 років – 0,6%. Основну частку виявлених у крові HBsAg складали первинні донори 98,0%. Гендерною особливістю було більш часте виявлення HBsAg серед чоловіків (87,0%).

Другий вид дослідження заснований на проспективному спостереженні за 120 хворими з хронічним гепатитом В (ХГВ). В якості групи порівняння, для оцінки клінічного перебігу та лабораторних особливостей, в дослідження включено 100 осіб носіїв HBsAg.

Всі хворі отримували лікування за державною програмою. Монотерапія пегільованим інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень

підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 пацієнтам (27,0%). Нуклеотидний аналог Тенофовір (300 мг на добу) в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%)-протягом 54 тижнів. Нуклеозидний аналог Ламівудин (Зеффікс) отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%)-54тижні. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- α -2а та ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%)-протягом 48-тижнів. Тривалість періоду контрольованого спостереження складала 36-54 тижні ($48,2 \pm 4,9$ тижнів).

На другому етапі дисертаційної роботи було проведено дослідження клініко-лабораторних показників у «носіїв» HBeAg та хворих на хронічний гепатит В. Співвідношення HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів ХГВ становило 22,0% до 78,0%.

Верифіковано, що лабораторними особливостями HBeAg(+) варіанту хронічного гепатиту В, окрім вірусного навантаження ($p < 0,05$), є вищий рівень печінкових трансаміназ ($p < 0,05$) та С-реактивного протеїну ($p < 0,05$).

Встановлено більшу частоту хворих зі стадіями F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg-негативним варіантом перебігу ХГВ. Доведено підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанті перебігу хронічного гепатиту В, що підтверджувалось показником odds ratio ($2,86 [1,0-10,4]$).

На третьому етапі дослідження було вивчено ефективність різних схем протівірусної терапії у хворих на ХГВ, а також предикт-фактори відповіді на протівірусне лікування.

В усіх групах хворих, які отримували протівірусну терапію було встановлено зниження рівня АлАТ на фоні прийому протівірусної терапії: при прийомі ламівудину в 2,39 разів ($p < 0,05$), прийомі тенофовіру в 3,19 разів ($p < 0,05$), прийомі ПФН- α -2а - в 3,3 разів ($p < 0,05$); найбільш ефективною за середнім рівнем АлАТ була комбінована терапія із включенням ПФН- α -2а та ламівудину (зниження АлАТ в 5,2 разів через 24 тижні), $p < 0,05$. Доведено зниження СРП в усіх групах хворих: ламівудину (з $1,76 \pm 0,89$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$), тенофовіру (з $1,89 \pm 0,62$ до $1,22 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), ПФН- α -2а (з

1,86±0,56 до 1,21±0,44 мг/л, $p<0,05$), комбінованої терапії (з 1,80±0,54 до 1,28±0,47 мг/л, $p<0,05$). Встановлено зниження рівня HBsAg через 3 місяці протівірусного лікування з найкращою ефективністю тенофовіру та комбінованої терапії, $p<0,05$. Найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення пег-інтерферону - α -2а ($p<0,05$). Через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на тлі ППФН- α -2а спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, на фоні ламівудину – в 46,0% випадків, в групі тенофовіру - 74,2% (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p<0,05$). Розходження за показниками ефективності доведено для комбінованої протівірусної терапії проти монотерапії ламівудином, починаючи з 6 місяця спостереження (62,0% проти 39,0%, RR - 0,64 [0,37-1,0], OR - 0,90 [0,14-1,0]). Також встановлено, що ефект комбінованої терапії є стійким та зберігається до 12 місяців спостереження (77,0% проти 46,0%, RR - 0,60 [0,38-0,94], OR - 0,26 [0,08-0,84], $p<0,05$).

На наступному етапі роботи проведено оцінку предикторів стійкої вірусологічної відповіді при різних схемах лікування залежно від варіантів HBeAg(+)-HBeAg(-) ХГВ, ступеню фіброзу та рівня віремії. З 24 тижнів проспективного спостереження зазначено більшу ефективність тенофовіру при HBeAg(-) варіанті ХГВ (абсолютна ефективність (AE,%) на 26,0% вище, ніж при HBeAg(+)). Частота сероконверсії HBeAg варіювала залежно від режимів терапії і через 6 місяців лікування варіювала від 2,9% при монотерапії тенофовіром до 12,5% при монотерапії пег-інтерфероном- α -2а. Частота елімінації HBsAg була суттєво вищою при HBeAg(+) - варіанті перебігу ХГВ.

Залежно від ступеня фіброзу (F0-F4) в неінвазивному тесті найбільш стійка вірусологічна відповідь спостерігалась при F1-F2 ступенях (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% Cumulative odds ratio [95%CI] - 1,787 [1,0-3,32] і χ^2 за Пирсоном – 16,347, $p<0,001$). При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 фіброзу та зменшувалась при F2 на 63,6%, F3-58,3% , F4-75,0% при переході до F2-F4 ($p>0,05$). Високоєфективним за повнотою вірусологічної відповіді при F4 ступені фіброзу був ППФН- α -2а

(AE – 66,7%, OR – 3,41). Тенофовір був кращим при F4 ступені фібротичних змін зі 100,0% AE,% (p<0,05).

Залежно від вірусного навантаження найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді була концентрація ДНК HBV від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціювалося з 58,8% ефективністю терапії.

Таким чином, новизною дисертаційного дослідження є те, в південному регіоні України (на прикладі Миколаївської області) було проведено епідеміологічне дослідження поширеності HBsAg носійства серед вагітних та донорів крові.

Практично цінним є аналіз предикт-факторів позитивної відповіді на лікування при хронічному гепатиті В: вірусного навантаження, рівня аланінамінотрансфераз, наявності HBeAg (+) та HBeAg (-) варіанту ХГВ. Рекомендовано обирати пег-інтерферон α -2а при HBeAg(+) варіанті ХГВ, ламівудин чи тенофовір – при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах хронічного гепатиту В. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати лише при F1-F2 ступенях фіброзу. При F3-F4-ступенях фіброзу рекомендовано обирати пег-інтерферон α -2а або тенофовір.

Ключові слова: вірусний гепатит В, HBeAg(+)/HBeAg(-) варіанти перебігу, пегільований інтерферон- α -2а, ламівудин, тенофовір, вірусологічна відповідь, предиктори.

ABSTRACT

Pashkov Igor Vladimirovich. Clinical and epidemiological characteristics of the course of chronic viral hepatitis B in the southern region of Ukraine and the effectiveness of the use of nucleotide, nucleoside analogs.

The manuscript of qualification scientific work.

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences on a speciality **14.01.13** – infectious diseases (222 - Medicine). - The Ministry of health of Ukraine. The dissertation is to be presented at the State

Institution “The L.V. Gromashevsky Institute of the Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis B in the southern region of Ukraine (on the example of Mykolayiv region) and the effectiveness of nucleotide and nucleoside analogues and peg-interferon- α -2a in treatment regimens, depending on clinical management.

To achieve this goal from 2014 to 2019, 2 types of clinical trials were conducted.

At the first stage of the dissertation the prevalence of HBsAg-carrier in Mykolayiv region among pregnant women and blood donors was studied.

It is established that the main increase in the number of donors for the period 2007-2016 was in Mykolayiv (95.1%), the increase in the regions was 50.7%, the lowest number of detected HBsAg in donors was registered in 2012, the total number of HBsAg decreased by 43.2%. The lowest figures were for the period 2011-2013 - 0.6%. The main proportion of HBsAg detected in the blood were primary donors 98.0%. A gender feature was the more frequent detection of HBsAg among men (87.0%).

The second type of study is based on the prospective follow-up of 120 patients with chronic hepatitis B (HBV). As a comparison group, to assess the clinical course and laboratory features, the study included 100 people carrying HBsAg.

All patients received treatment under the state program. Pegylated interferon- α -2a (PIFN- α -2a) monotherapy (180 μ g once weekly subcutaneously) was administered to 32 patients (27.0%) for 48 weeks. The nucleotide analogue of Tenofovir (300 mg per day) was given as monotherapy in 34 patients (28.0%) for 52 weeks. Nucleoside analogue Lamivudine (Zeffix) was received by 28 patients at a dose of 100 mg per day as monotherapy (23.3%) - 52 weeks. Combination therapy with pegylated interferon- α -2a and lamivudine was prescribed to 26 patients (22.0%) - within 48-52 weeks. The duration of the period of controlled observation was 36-54 weeks (48.2 ± 4.9 weeks).

In the second stage of the dissertation, a study of clinical and laboratory parameters in HBsAg carriers and patients with chronic hepatitis B was performed. The ratio of HBeAg (+) and HBeAg (-) variants of HBV was 22.0% to 78.0%.

It was verified that the laboratory peculiarities of HBeAg (+) variant of chronic hepatitis B, in addition to viral load ($p < 0.05$), are higher levels of hepatic transaminases ($p < 0.05$) and C-reactive protein ($p < 0.05$).

A higher frequency of patients with F3-F4 stages was found among patients with HBeAg-negative variant of HBV. The risk of fibrosis was increased by 15.0% in HBeAg (-) variant of hepatitis B, which was confirmed by the odds ratio (2.86 [1.0-10.4]).

In the third stage of the study, the effectiveness of various regimens of antiviral therapy in patients with HBV, as well as predictors of response to antiviral treatment were studied.

In all groups of patients there was a decrease in ALT on the background of antiviral therapy: in the group of lamivudine 2.39 times ($p < 0.05$), in the group of tenofovir 3.19 times ($p < 0.05$), in the group of PIFN- α -2a - 3.3 times ($p < 0.05$); the most effective on the average level of ALT was combination therapy with the inclusion of PIFN- α -2a and lamivudine (reduction of ALT in 5.2 times after 24 weeks), $p < 0.05$. Decreased CRP in all groups: lamivudine (from 1.76 ± 0.89 to 1.28 ± 0.47 mg / l, $p < 0.05$), tenofovir (from 1.89 ± 0.62 to 1.22 ± 0.44 mg / l, $p < 0.05$), PIFN- α -2a (from 1.86 ± 0.56 to 1.21 ± 0.44 mg / l, $p < 0.05$), combination therapy (from 1.80 ± 0.54 to 1.28 ± 0.47 mg / l, $p < 0.05$). A decrease in HBsAg levels was observed after 3 months of antiviral treatment with the best efficacy of tenofovir and combination therapy, $p < 0.05$. The highest frequency of side effects was observed with the appointment of peg-interferon - α -2a ($p < 0.05$). After 12 months of follow-up, a complete virological response on the background of PIFN- α -2a was observed in 59.0% of clinical cases, on the background of lamivudine - in 46.0% of cases, in the group of tenofovir - 74.2% (RR - 0.63 [0.40-0.98], OR - 0.30 [0.10-0.90], $p < 0.05$). Differences in efficacy have been demonstrated for combination antiviral therapy against lamivudine monotherapy from 6 months of follow-up (62.0% vs. 39.0%, RR -

0.64 [0.37-1.0], OR - 0.90 [0.14-1.0]). It was also found that the effect of combination therapy is stable and persists for up to 12 months of observation (77.0% vs. 46.0%, RR - 0.60 [0.38-0.94], OR - 0.26 [0.08 -0.84], $p < 0.05$). At the next stage of the work, the predictors of a stable virological response in different treatment regimens were evaluated depending on the HBeAg (+) - HBeAg (-) HBV variants, the degree of fibrosis and the level of viremia. From 24 weeks of prospective follow-up, tenofovir was shown to be more effective in HBeAg (-) variant HBV (absolute efficacy (AE,%)) by 26.0% than in HBeAg (+). Treatment ranged from 2.9% with tenofovir monotherapy to 12.5% with peg-interferon α -2a monotherapy, and HBsAg elimination rates were significantly higher with HBeAg (+), a variant of HBV.

Depending on the degree of fibrosis (F0-F4) in the non-invasive test, the most stable virological response was observed at F1-F2 degrees (absolute efficiency - 43.2% and 64.2% Cumulative odds ratio [95% CI] - 1,787 [1,0- 3.32] and χ^2 according to Pearson - 16.347, $p < 0.001$). During lamivudine therapy, the greatest "chances" of a stable virological response were in F1 fibrosis and decreased in F2 by 63.6%, F3-58.3%, F4-75.0% in the transition to F2-F4 ($p > 0.05$). PIFN- α -2a (AE - 66.7%, OR - 3.41) was highly effective in terms of complete virological response at F4 degree of fibrosis. Tenofovir was preferred at F4 degree of fibrotic changes with 100.0% AE,% ($p < 0.05$).

Depending on the viral load, the most initial level for a stable virological response was the concentration of HBV DNA from 10000 to 50000 copies / ml, associated with 58.8% therapy efficiency.

Thus, the novelty of the dissertation research is that in the southern region of Ukraine (on the example of Mykolaiv region) an epidemiological study of the prevalence of HBsAg carriers among pregnant women and blood donors was conducted.

The analysis of predictors of positive response to treatment for chronic hepatitis B is practically valuable: viral load, level of alanine aminotransferases, presence of HBeAg (+) and HBeAg (-) variant of HBV. It is recommended to choose peg-interferon α -2a in HBeAg (+) variant of HBV, lamivudine or tenofovir - in

HBeAg (+) and HBeAg (-) variants of chronic hepatitis B. Lamivudine therapy for a stable virological response should be prescribed only in stages F1-F2 fibrosis. For F3-F4 degrees of fibrosis, it is recommended to choose peg-interferon α -2a or tenofovir.

Key words: viral hepatitis B, HBeAg (+) / HBeAg (-) variants, pegylated interferon- α -2a, lamivudine, tenofovir, virological response, predictors.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

(* – особистий внесок здобувача)

У періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Пашков І.В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у обстежених донорів крові на HBsAg у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №4 (42), 2018. – С. 45-54.
2. Пашков І.В. Аналіз розповсюдженості HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016 рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №1 (43), 2019. – С. 56-65.
3. Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». –№2 (том 25), 2019. – С.76-80. (* – Дисертантом здійснено аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка матеріалів до друку).
4. Пашков І.В. Ефективність лікування хворих з HBeAg (+) маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону / І.В. Пашков // «East European Scientific Journal». –№7(47), 2019. – С.56-63.

У періодичних фахових виданнях, затверджених МОН України:

5. Пашков І.В. Поширеність НВV–інфекції у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков // «Профілактична медицина». – № 4(33), 2018. – С.17-25.
6. Козишкурт О.В. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних уражень печінки / О.В. Козишкурт, К.А. Талалаєв, М.І. Голубятников, В.В. Бабієнко, А.І. Савчук, Н.В. Єремєєва, І.В. Пашков // «Вісник Морської медицини». – №3(80), 2018.–С.45-56. (*–Дисертант здійснив підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Аналіз роботи Миколаївського обласного гепатологічного центру за період дії Державної цільової програми з лікування вірусних гепатитів / І.В. Пашков // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року м. Київ. – 2016. – С. 96-98.
8. Виявлення НВsAg у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков, Ю.В. Круглов // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського НАМНУ», 10-11 жовтня 2019р. м. Київ. – 2019. – С.147-149.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	5
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	9
ЗМІСТ	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	13
<u>ВСТУП</u>	14
<u>ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</u>	
<u>РОЗДІЛ 1.</u>	
1.1 Характеристика епідемічного процесу HBV- інфекції у сучасних умовах.....	24
1.2 Сучасні уявлення про природній перебіг вірусного гепатиту В та принципи діагностики.....	31
1.3 Застосування нуклеотидних та нуклеозидних аналогів у хворих на хронічний гепатит В.....	41
<u>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</u>	
2.1. Дизайн дослідження.....	57
2.2. Клінічна характеристика хворих, включених в проспективне дослідження.....	60
2.3. Методи дослідження хворих при проспективному спостереженні.....	66
2.4. Статистична обробка.....	68
2.5. Біоетична експертиза.....	69
<u>РОЗДІЛ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОЇ HBV-ІНФЕКЦІЇ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ(2006-2016роки)</u>	71
3.1. Динаміка поширеності HBsAg –носійства серед вагітних.....	71
3.2. Динаміка поширеності HBsAg –носійства серед донорів крові.....	83
<u>РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В</u>	

4.1. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників у «носіїв» HBsAg та хворих на хронічний гепатит В.....	89
4.2. Клініко-лабораторні показники у хворих на HBeAg(+) та HBeAg(-) варіант хронічного гепатиту В.....	94

РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

5.1. Ефективність лікування хворих з хронічним гепатитом В та застосування різних варіантів протівірусної терапії.....	102
5.2. Побічні ефекти протівірусних препаратів.....	112
5.3. Предикт фактори відповіді на терапію хворих на хронічний гепатит В в залежності від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту, ступеню фіброзу та рівня віремії.....	120

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	150
--	------------

ВИСНОВКИ.....	168
----------------------	------------

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
------------------------------------	------------

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	171
---	------------

ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	203
--	------------

ДОДАТОК Б	205
------------------------	------------

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
ХГВ	- хронічний гепатит В
ГІС	- гістологічний індекс склерозу
ГЦК	- гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЛ-28В	- інтерлейкін 28В
ІМТ	- індекс маси тіла
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІФН	- інтерферон
ІФН- α 2а	- інтерферон- α 2а
ПБП	- пункційна біопсія печінки
ПВТ	- протівірусна терапія
ПІФН- α -2а	- пегільований інтерферон- α -2а
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
РНК	- рибонуклеїнова кислота
РП	- рак печінки
СРП	- С-реактивний протеїн
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФП	- фіброз печінки
AR	- absolute risk
HBV	- hepatitis B virus
HCV	- hepatitis C virus
OR	- odds ratio
CRP	- C-reactive protein
RR	- relative risk
TNF	- tumor necrosis factor

ВСТУП

Актуальність теми. Вірусні гепатити займають третє місце серед інфекційних захворювань за поширенням, соціальною значимістю та рівнем економічних втрат. Захворюваність на вірусний гепатит В становить 18-22 випадки на 100000 населення (Degenhardt L., et al., 2017). На даний час зафіксовано активне залучення в епідемічний процес жінок репродуктивного віку, що внаслідок вертикальної передачі інфекції від матері до плоду, збільшує ризик народження інфікованих дітей (Dionne-Odom J., et al. 2016), тому актуальним є проведення регіональних досліджень, присвячених проблемі розповсюдженості носійства HBsAg серед вагітних.

Згідно з чисельними дослідженнями, вірусний гепатит призводить до змін багатьох органів і систем організму, в тому числі основних констант гомеостазу (Cangelosi Q., et al, 2017; Noble J. et al., 2018). Саме відмінність імунної відповіді на антигени вірусів гепатитів в тканині печінки визначає широкий спектр вірусних уражень – від безсимптомного носійства до цирозу печінки та гепатоцелюлярного раку (Шолохов Л. Ф., и др. 2014; 28. Щеголев А. И., и др. 2018). Проте, робіт, присвячених детальному вивченню клінічних, лабораторних та вірусологічних особливостей хронічного вірусного гепатиту В, залежно від наявності HBeAg є обмежена кількість (Sureau C., Negro F. 2016).

Хронізація вірусу гепатиту В характеризується слабкою Т-клітинною відповіддю, що виявляється транзиторною появою клонів вірусоспецифічних Т-хелперів, комплексної реакцією з боку імунної системи (Hu L., et al., 2019). Проте, клінічні прояви окултного вірусного гепатиту В залишаються недостатньо дослідженими (Raimondo G., et al. 2013; Makvandi M. 2016; Candotti D., et al., 2017).

Тому необхідним є проведення робіт та розробка порогових концентрацій імунологічних маркерів, визначення проміжних стадій фіброзу, змін рівнів сироваткових маркерів залежно від форми хронічного вірусного гепатиту В.

Також невирішеною та надзвичайно актуальною є проблема терапії хронічного гепатиту В, хоча на сьогодні широко застосовують нові підходи, принципи і способи лікування хворих (Liu S. H., et al, 2015). Основна мета терапії - ерадикація вірусу та пригнічення запального процесу, що запобігає прогресуванню хвороби до кінцевих стадій (цирозу печінки та його ускладнень). Критерієм успішного лікування є зникнення ДНК ВГВ із сироватки крові, нормалізація рівнів АлАТ та АсАТ, поліпшення гістологічної картини печінки (Dandri M., et al. 2016). Важливим аспектом ефективності протівірусного лікування є також показник елімінації HBsAg, що також потребує додаткового вивчення (Gane E. J. 2017; Spearman C. W., et al. 2017).

Проте, існують відмінності щодо результатів лікування HBeAg(+) та HBeAg(-) форм хронічного гепатиту В. Одні автори вказують, що кліренс HBeAg в результаті інтерферонотерапії в 80-90% випадків зберігається впродовж 4-8 років (Li M. H., et al., 2019), а у HBeAg(-) стійка вірусологічна відповідь досягається тільки в 15-30% випадків (Alawad A. S., et al., 2019). Також в останні роки велика увага приділяється синтетичним аналогам нуклеозидів, перш за все ламівудину, який пригнічує реплікацію вірусного гепатиту В (Tavakolpour S., et al. 2018; Viganò M., et al., 2018). Сероконверсія HBeAg - основний критерій ефективності ламівудину, хоча в ряді досліджень показано, що навіть за відсутності сероконверсії тривале пригнічення реплікації ВГВ може покращувати гістологічну картину ураження печінки. Ризик рецидиву після сероконверсії HBeAg становить 4-12% (Lavanchy D., et al. 2004).

Невирішеним питанням є розробка предикторів ефективності застосування протівірусної терапії при хронічному ВГВ. Зокрема, до предикторів недостатньої ефективності аналогів нуклеозидів та розвитку резистентності відносять високий рівень вірусного навантаження (EASL, 2017; AASLD, 2018; WHO guidelines, 2017). Проте, в дослідженні GLOBE доведено, що частота формування резистентності до телбівудину була нижчою при низькому вихідному рівні віремії (Liaw Y.F., et al., 2009).

Таким чином, метою лікування хронічного гепатиту В є стійке пригнічення реплікації HBV та ремісія захворювання, що спрямовано на профілактику цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. З одного боку, при виборі противірусної терапії слід також враховувати вік, стан здоров'я, з іншого боку повинні бути розроблені чіткі критерії ефективності противірусної терапії при різних хронічних формах вірусного гепатиту В, що зумовлює актуальність запропонованого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Ефективність інтерферонвмісних режимів хронічної HCV та HBV-інфекції: фактори, що впливають на вірусологічну відповідь», державна реєстрація № 0116U001303, шифр 142 (2016-2018р.).

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи – дослідити клініко-епідеміологічну характеристику перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України (на прикладі Миколаївської області) та ефективність застосування нуклеотидних нуклеозидних аналогів, пегільованого інтерферону- α -2а в різних схемах терапії, залежно від клініко-лабораторних предикторів відповіді на противірусне лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку та територіальні особливості виявлення HBsAg носійства серед вагітних та донорів крові Миколаївської області.
2. Дослідити клінічні, лабораторні, імунологічні особливості хронічного гепатиту В при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах захворювання, зв'язок між клініко-лабораторними предикторами та рівнем вірусологічного навантаження.
3. Проаналізувати ефективність лікування хворих на хронічний гепатит В за державною програмою препаратами пег-інтерферону- α -2а, ламівудином і тенофовіром, а також комбінованою терапією (пег-ітерферон - α -2а та ламівудин)

4. Провести аналіз побічних ефектів протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит В при різних схемах лікування.
5. На основі аналізу клінічних, лабораторних показників, наявності HBeAg, ступеня фіброзу, виявити основні предикт-фактори відповіді на протівірусне лікування у хворих на хронічний гепатит В.

Об'єкт дослідження. «Облікові картки донора», «Картки донора резерву», «Медичні карти активного донора», індивідуальні карти вагітної і породіллі, 120 індивідуальних карт хворих з хронічним гепатитом В, 100 пацієнтів з HBsAg носійством.

Предмет дослідження. поширеність HBsAg носійства серед вагітних та донорів крові, показники які характеризують клінічний перебіг, лабораторні, функціональні та вірусологічні особливості перебігу хронічного гепатиту В.

Методи дослідження. Поставлені завдання вирішувалися за допомогою епідеміологічних, клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Перший тип досліджень – епідеміологічний, який проводився шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора» Миколаївської обласної станції переливання крові, а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о) з метою оцінки поширеності HBsAg в Миколаївській області.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та SPSS 17.0. Оцінка ризику настання несприятливої події проводилась з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR), з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. Аналіз стійкості ремісії та вірогідності вірусологічної відповіді (облік «сурогатних» точок) проводився за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію і показника відносного ризику між кривими - HR (hazard ratio), оцінкою показників - медіан безрецидивної виживаності та частот ускладнень. При $p < 0,05$ розбіжності

вважали статистично вірогідними.

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 хворими з хронічним вірусним гепатитом В та 100 пацієнтами з HBsAg-носійством з метою вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу хронічного гепатиту В.

Загальноклінічні дані були отримані шляхом аналізу скарг, анамнестичного й фізикального дослідження. Проводились інструментальне обстеження (ультрасонографія), лабораторні, імуноферментні дослідження (якісний та кількісний аналіз рівня HBsAg, оцінка рівня С-реактивного протеїну), полімеразна ланцюгова реакція (оцінка рівня ДНК HBV). Лабораторні дослідження включали визначення загальноклінічних показників та активності печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази).

Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування за державною програмою «Про забезпечення дорослих, хворих на хронічний гепатит В, лікарськими засобами/лікарськими засобами (медичними імунобіологічними препаратами, НАКАЗ 17.06.2014 № 404; Про затвердження Порядку визначення обсягів потреби в закупівлі лікарських засобів закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, НАКАЗ 11.07.2017 № 782».

Монотерапія пегільованим інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Нуклеотидний аналог Тенофовір (300 мг на добу) в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%)-протягом 54 тижнів. Нуклеозидний аналог Ламівудин (Зеффікс) отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%)-54тижні. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- α -2а та ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%)-протягом 48тижнів. Прийом препаратів здійснювався незалежно від прийому їжі. Пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні та спостерігалися впродовж року. Загальна тривалість періоду контрольованого

спостереження складала 36-54 тижні (в середньому – $48,2 \pm 4,9$ тижнів). Обстеження проводились на початку, надалі - кожні 12 тижнів залежно від перебігу захворювання до 54 тижня.

Наукова новизна одержаних результатів. У науковій роботі на підставі комплексного дослідження у південному регіоні України на прикладі Миколаївської області було проведено аналіз динаміки поширеності HBsAg-носійства серед вагітних та донорів крові. Виявлено значну територіальну нерівномірність виявлення маркеру інфікування HBV інфекції – HBsAg у різних адміністративних територіях Миколаївської області.

Встановлено, що піки збільшення кількості тестувань (2008, 2011 та 2014 рр.) співпадали з піками зниження показників виявлення HBsAg. Показано зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,69$, $p < 0,05$) між цими показниками, що свідчить про залежність показників виявлення HBsAg не тільки від рівня дійсної ураженості населення HBV інфекції, а також від практики тестування вагітних.

Виявлено лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних жінок в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 та 2012 році та наступним піком в 2013 році ($p < 0,05$). Встановлено, що серед районів Миколаївської області найбільш часто HBsAg виявлено у вагітних в м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%).

Встановлено, що кількість обстежених донорів крові в Миколаївській області за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%. За абсолютною кількістю визначеного HBsAg-носійства серед донорів за період 2007-2016 відмічено тенденцію до зменшення частоти виявленого маркеру HBsAg на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаїв ($p < 0,05$). Рівень визначеного HBsAg-носійства серед донорів був вищим в районах області, порівняно з м. Миколаїв - 1,2% проти 0,8% ($p < 0,05$). Найбільші показники встановлено в Єланецькому районі (2,2%), Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%). Показано, що основну частку позитивних на HBsAg складають первинні донори (98,0%).

Доведено, що середній рівень АлАТ є вищим серед чоловіків «носіїв» HBsAg ($p < 0,05$), клінічними особливостями носійства HBsAg є поодинокі випадки диспепсичного (14,0%), астеновегетативного (27,0%) синдромів, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%) та втрата ваги тіла (6,0%).

Встановлено, що лабораторними особливостями HBeAg(+) варіанту хронічного гепатиту В, окрім вірусного навантаження ($p < 0,05$), є вищий рівень печінкових трансаміназ ($p < 0,05$) та С-реактивного протеїну ($p < 0,05$). Доведено що, взаємозв'язки між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АлАТ – $r = -0,25$ ($p < 0,05$), АсАТ – $r = -0,31$ ($p < 0,05$)), рівнем АлАТ та тривалістю захворювання ($r = 0,28$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r = 0,37$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Верифіковано прямі зв'язки між кількістю ДНК-копій та лімфоцитозом ($r = 0,28$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Уточнено наукові дані, що серед пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В частіше виявляються стадії F3-F4 фіброзу, при цьому ризик фіброзу підвищується на 15,0% при (OR - 2,86 [1,0-10,4], $p < 0,05$).

Доведено, що через 12 місяців стійку вірусологічну відповідь при призначенні пег-інтерферону- α -2а можна досягнути в 59,0% випадків, при прийомі ламівудину – в 46,0%, при прийомі тенофовіру – в 74,2%, комбінованій терапії-77% (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$).

Отримані у ході проведеного дослідження результати дозволили встановити, що терапія пег-інтерфероном- α -2а є більш ефективною при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 6,0 [1,25-28,9], OR - 20,6 [2,18-194,4], $p < 0,05$), а ламівудин і тенофовір є ефективними для HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В.

Доведено, що стійка вірусологічна відповідь частіше спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% ($p < 0,001$)).

При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, при переході до F2-F4 значно збільшувалась резистентність до терапії ($p < 0,05$) та зменшувалась вірогідність стійкої вірусологічної відповіді на 63,6%-F2, 58,3%-F3 та 75,0%-F4 ($p = 0,088$).

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано проведення розрахунку рівняння лінійної регресії, що дозволяє прогнозувати поширеність HBsAg на 1000 обстежених = $a + (b * \text{score})$, де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = -0.721 to -0.370).

Практично цінним є аналіз предикт-факторів позитивної відповіді на лікування при хронічному гепатиті В: вірусного навантаження, рівня аланінамінотрансфераз, HBeAg (+) та HBeAg(-) варіанту ХГВ. Рекомендовано обирати пег-інтерферон- α -2а при HBeAg(+) варіанті ХГВ, ламівудин чи тенофовір – при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах хронічного гепатиту В. При резистентності до монотерапії ламівудином та рівні АлАТ, що перевищує 180 Од/мл у хворих з ХГВ для лікування слід обирати комбіновану терапію із включенням пег-інтерферону- α -2а та ламівудину.

Для оцінки ефективності лікування хворих з ХГВ рекомендовано в рутинному порядку проводити неінвазивний фібротест. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати лише при F1-F2 ступенях фіброзу. При F3-F4-ступенях фіброзу рекомендовано обирати пег-інтерферон- α -2а або тенофовір.

При виборі терапії слід проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій ХГВ. Слід враховувати, що найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціюється з 58,8% ефективністю терапії.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу Миколаївської обласної інфекційної лікарні, Миколаївського медичного центру «VALEO», Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапевтичних та хірургічних дисциплін

Чорноморського Національного університету ім. Петра Могили, медичний інститут, кафедра терапевтичних та хірургічних дисциплін.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним науковим дослідженням здобувача. Автору дисертації належить реалізація поставленої наукової задачі. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання дослідження, розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Дисертантом зібрано клінічний матеріал дослідження та проведено його аналіз, самостійно вивчено дані інструментальних та лабораторних досліджень, здійснене тривале контрольоване спостереження, персонально виконано ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого.

Науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження виконано безпосередньо дисертантом. Здобувач підготував до друку статті, написав всі розділи дисертаційної роботи і автореферат. Формулювання та обґрунтування висновків дисертації проведено сумісно з науковим керівником. Результати досліджень, проведених співавторами статей, у дисертації не запозичено.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів: Науково практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах»(Київ, 2016), Інфекційні хвороби сучасності: Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека Науково -практична конференція з міжнародною участю, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 статей у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, в тому числі 2- у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах. Серед друкованих робіт є 2 тез.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 202 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 318 найменувань: 22 кирилицею та 296 латиницею, додатків. У роботі представлено 42 таблиці та 34 рисунка.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Характеристика епідемічного процесу HBV- інфекції у сучасних умовах

Вірусні гепатити займають третє місце серед інфекційних захворювань за поширенням, соціальною значимістю та рівнем економічних втрат. Захворюваність на вірусний гепатит В становить 18-22 випадки на 100000 населення [161]. Актуальність вивчення ВГВ є серйозною медико-соціальною проблемою, завдяки широкому поширенню, суттєвому помолодшенню основних груп хворих, важкому перебігу з формуванням хронічних форм, розвитком цирозу та раку печінки [314].

У країнах з проміжною частотою носійства HBsAg (всі східноєвропейські, включаючи Україну, а також більшість середземноморських держав та Індія) поширення інфекції відбувається в основному при внутрішньовенному введенні наркотиків, татуюванні та пірсингу. Хоча в минулому там домінували перинатальний, побутовий та статевий шлях інфікування, як це має місце на сьогодні в африканських і азійських країнах з високим рівнем народжуваності [150]. Оскільки статевий шлях передачі інфекції відіграє важливу роль в інфікуванні осіб молодше 25 років і так званої «вуличної молоді», традиційні шляхи передачі (внутрішньовенне введення наркотиків, інші види наркоманії) були доповнені статевим шляхом передачі (новий сексуальний партнер за минулі 2 місяці, двох або більше сексуальних партнери в минулому, незахищений секс) [76]

Проведене в 19 містах Великобританії дослідження показало, що інфікованість наркоманів варіює від 59 до 98%. Ймовірність виявлення вірусу залежала від тривалості застосування наркотиків: серед наркоманів зі стажем до 5 років — 18%, більше 5 років — 42% [289].

Дослідження, проведене в 1997–1999 рр. в Ріо-де-Жанейро, де респондентами були 1539 людей (60% інфікованих ВГВ), показало, що з 10 факторів передачі ВГВ статистично значущим був лише ризик інфікування при

множинних сексуальних контактах. Наркоманія ж, як це не парадоксально, не мала істотного значення. Це було пов'язано з тим, що переважна більшість бразильських наркоманів вводять наркотики інтраназально (кокаїн), а ризик інфікування гепатитом при цьому хоча й існує, але дуже низький. Навпаки, в Непалі [232] значущими факторами ризику були внутрішньовенне введення наркотиків, побутові контакти з хворими на ХГВ і хірургічні втручання в анамнезі.

Внутрішньолікарняна передача ВГВ є вірогідною у відділеннях гемодіалізу, серед пацієнтів, які отримують чисельні інфузії препаратів крові, в першу чергу антигемофільної плазми та кріопреципітату [84]. Ймовірність інфікування при хірургічних і стоматологічних маніпуляціях є дуже низькою. На даний час зафіксовано різке зростання захворюваності хронічними формами гепатиту В, що обумовлено активним залученням в епідемічний процес жінок репродуктивного віку, що, внаслідок вертикальної передачі інфекції від матері до плоду, збільшує ризик народження інфікованих дітей [78, 164].

За даними МОЗ України, з 2010 р. стала доступною статистична інформація стосовно захворюваності на ХГВ, оскільки з 2009 р. в Україні було регламентовано офіційну реєстрацію хронічних вірусних гепатитів. За період реєстрації обох форм ГВ відбулося поступове зростання захворюваності на хронічну форму HBV-інфекції – від 3,1 до 3,59 на 100 тис. населення; у 2016 р. намітилась тенденція до деякого зменшення інтенсивних показників при хронічному ГВ [18].

В епідеміологічному дослідженні Красавцева Е. Л. зазначається, що серед носіїв HBsAg на сьогоднішній день відбувається зменшення частки молодих осіб (16-29 років) та зростає частка осіб 50-59 років. Ці ж автори вказують на збільшення частки виявлених при донорстві носіїв HBsAg з 30,9% у 2002 р. до 42,6% в 2015 році та зниження частки медичних працівників серед пацієнтів ХВГВ з 5,7% в 2002 р. до 1,3% в 2015 р. [7].

Спектр клінічних форм HBV-інфекції викликає труднощі у клініцистів. Вірусний гепатит В може перебігати у формі гострого, фульмінантного,

хронічного та окультного [59, 117, 203]. Також виділяють НВе-негативну інфекцію, яка, за суттю, є безсимптомною формою хронічного вірусного гепатиту В у фазі інтеграції [226, 231, 246]. Впродовж багатьох років поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) використовується в діагностиці та уточнення форми захворювання [11, 27, 95]. Наприклад, вважається, що зникнення HBsAg в сироватці крові є ознакою ремісії гепатиту і припинення віремії. Згідно з результатами сучасних досліджень, ДНК вірусу продовжує циркулювати в сироватці і визначатися в паренхімі печінки у пацієнтів [26, 251], які страждають на гострий або хронічний HBV після зникнення HBsAg або після проведеної противірусної терапії [251].

В дослідженні Yang Y. et al. підтверджується, що HBsAg у жінок реєструється в 1,5 разів частіше, ніж у чоловіків (60,9% проти 39,1%). При цьому, HBsAg виявлено у 25,9% жінок при взятті на облік у зв'язку з вагітністю, в 11,3% носіїв - під час стаціонарного лікування з приводу соматичних захворювань, у 6,8% - при профілактичному обстеженні [304].

Як показано в роботі Еко Мба J. M. et al. абсолютна більшість (77,5%) HBsAg є молодого (20-29 років) та середнього (30-45 років) віку. НВе-негативна інфекція у осіб старше 45 років зустрічалася значно рідше - у 19,5% [81]. Chen C.J. та Yang H. I. зазначають, що впродовж одного тижня після первинного виявлення HBsAg для дообстеження в клініку звернулися 22,6% пацієнтів, від 2-х тижнів до 1 місяця - 23,3%, до 1 року - 21,1%. Разом з тим, більше 1/3 (33,1%) пацієнтів з HBV-інфекцією роками не зверталися за подальшим обстеженням на предмет хронічного вірусного гепатиту В (ХВГВ) [64]. Персистенція HBsAg через шість місяців після гострої інфекції сприймається як ознака хронічної інфекції [118].

ВГВ відноситься до сімейства ДНК-вірусів. Віріон (вірус поза клітиною господаря) гепатиту В має діаметр 42 нм і складається з зовнішньої ліпідної оболонки, нуклеопротеїду, капсиду та суперкапсиду [3, 37, 127] та володіє активністю зворотної транскриптази, необхідної для життєвого циклу ВГВ [173, 174, 206]. ДНК ВГВ кодує 3 вірусних поверхневих білки (великий,

середній і малий; останній відповідає білку HBsAg); ядерний антиген (HBcAg), розчинний антиген «е» (HBeAg); вірусну полімеразу (володіє ферментативною активністю ДНК-полімерази, зворотної транскриптази, РНК-ази та термінальної протеїнапраймази); білок-регулятор експресії генів HBx, необхідний для реплікації вірусу і трансактивації експресії ряду генів ДНК гепатоцитів і генів самого ВГВ.

Життєвий цикл ВГВ включає кілька етапів: 1-й – незалежно від типу клітин первинне закріплення з подальшим незворотнім зв'язуванням вірусу зі специфічним рецептором (Na-таурохолат котранспортуєчий поліпептид - (NTCP)) [320]; 2-й – вивільнення в цитоплазму ядерного нуклеокапсиду, що містить ДНК, і його транспортування вздовж мікротрубочок до ядерної мембрани; 3-й – вивільнення ДНК в нуклеоплазму, де вона підлягає репарації і перетворюється в ковалентно замкнуту кільцеву ДНК (сссДНК), яка в комплексі з білками організується в хроматиноподібну структуру; 4-й – транскрипція сссДНК РНК-полімеразою II клітини-господаря в геномну і субгеномну вірусну РНК; 5-й – експорт з ядра та трансляція в цитоплазмі транскриптів HBV в білки вірусної оболонки, капсида, «е», полімерази і HBx; 6-й – селективна упаковка прегеномної РНК (рдРНК) в новосинтезованому капсиді, де шляхом зворотної транскрипції спільно з упакованим Р-білком утворюються нові молекули ДНК; 7-й – складання новосинтезованих білків вірусу в ендоплазматичній мережі з подальшим викидом зрілих вірусних частинок або транспорт нуклеокапсидів в ядро для поповнення загальної кількості молекул сссДНК [274].

На сьогодні встановлено високу здатність ВГВ до мутацій, які можуть мати місце в будь-якій ділянці геному вірусу. У 1988 р. вперше повідомили про 44 пацієнтів, які захворіли на гепатит В, незважаючи на досить високий титр антитіл після вакцинації. Надалі, в одного з них виявлено заміну нуклеотиду в ділянці гена, що призвело до заміни аргініну на гліцин в структурі α -детермінанти головного білка HBsAg. На тлі лікування ламівудином спостерігаються мутації в Р-гені, які змінюють послідовність амінокислотних

залишків у одній з ділянок молекули ДНК-полімерази вірусу (YMDD-мутація), що викликає розвиток стійкості до ламівудину та реактивацію інфекції [103]. Поширена мутація С-гена ВГВ полягає в точковій заміні нуклеотиду в позиції 1896 (G, A), що призводить до утворення стоп-кодону в pre-core ділянці та припиненні синтезу HBeAg [49, 181, 277].

Встановити вірусну природу гепатиту можливо шляхом виявлення серологічних маркерів вірусу гепатиту В. Метод заснований на виявленні в сироватці крові антигенів вірусу (HBsAg, HBeAg) та антитіл до них методом імуноферментного аналізу, а також виявлення ДНК вірусу методами молекулярної біології (полімеразна ланцюгова реакція — ПЛР та метод гібридизації). HBsAg — основний скринінговий маркер ВГВ, збереження якого в сироватці крові більше 6 міс вказує на хронічний ВГВ. HBeAg — маркер реплікації вірусу, присутній майже в усіх ДНК-позитивних хворих, за винятком інфікованих pre-core/core-promoter мутантними штамми HBV. Антитіла до HBsAg класу М (anti-HBc IgM) виявляють за наявності активної інфекції. Антитіла класу G до HBsAg (anti-HBc IgG) присутні у осіб, що мали контакт з вірусом, можуть зберігатися впродовж всього життя та свідчать про перенесене захворювання або хронічну інфекцію. Рівень ДНК ВГВ в сироватці крові - основний показник активної реплікації вірусу [23, 121]. Стандартизація кількісних методів визначення ДНК HBV в сироватці крові призвела до появи Міжнародних одиниць (МО). МО не відображають дійсної кількості вірусних часток (копій ДНК) в зразку плазми крові. Залежно від використовуваної тест-системи 1 МО/мл відповідає різному вмісту вірусних часток (2-7 копій/мл). Якщо співвідношення копії/МО для тест-системи не визначено, для орієнтовного перерахунку прийнято використовувати усереднений коефіцієнт, який дорівнює 5 (1 МО = 5 копій вірусної ДНК). Тобто, 100000 копій/мл (10^5 копій/мл) дорівнюють приблизно 20000 МО/мл ($2 \cdot 10^4$ МО/мл) [184, 197, 271].

Клінічний перебіг вірусного гепатиту обумовлені не тільки патогенними властивостями агенту, але й реакцією системи імунітету [208]. При гострому вірусному гепатиті в більшості випадків (90-80%) HBsAg вдається виявити в

інкубаційному періоді, починаючи з 3-5-го тижня зараження. Середня тривалість циркуляції антигену 70-80 днів. При хронічному гепатиті HBsAg може циркулювати в крові хворого впродовж багатьох років.

Саме відмінність імунної відповіді на антигени вірусів гепатитів в тканини печінки визначає широкий спектр уражень – від безсимптомного носійства до цирозу печінки та гепатоцелюлярного раку [12, 21, 215].

Ймовірність хронізації залежить від віку, в якому відбувається інфікування людини. У дорослих, хворих на гострий гепатит В, хронічна інфекція розвивається у 5-10%, а у 90% дітей, народжених від інфікованих матерів, буде розвиватися хронічна форма гепатиту В [7, 14].

Молекулярні механізми розвитку окультного ВГВ залишаються недостатньо дослідженими, однак, відомо, що ця форма пов'язана з тривалим збереженням сссДНК вірусу у вигляді стабільної хроматинової вільної епісоми в ядрі інфікованих гепатоцитів [149, 230, 251, 317].

Розмноження ВГВ в клітині та його вихід не викликає припинення життєдіяльності гепатоцитів. Іноді позаорганні прояви хронічної вірусної патології гепатобілярного тракту можуть виступати на перший план, пригнічуючи клінічні симптоми основного захворювання [51, 75, 212]. Периферичні мононуклеари можуть бути першими мішенями при ВГВ. Не виключено, що ураження клітин крові може відігравати важливу роль в розвитку імунних цитопеній при хронічному ВГВ [113, 155].

Найважливіша особливість адаптивної системи імунітету – вибіркоче залучення до імунної відповідь тільки тих лімфоцитів, які несуть антиген-розпізнаючі рецептори [24, 220, 237]. Виявлене зниження імунітету у хворих на хронічний ВГВ, стало підставою для призначення інтерферонів та їх індукторів [35, 174]. Комплексні дослідження імунітету показали, що при ВГВ на тлі імунодефіциту розвивається первинно хронічна форма в результаті недосконалості системи макрофагів, незрілості системи інтерферогенезу та слабкої відповіді з боку гуморальної ланки імунітету [142, 199]. Механізм формування хронічного ВГВ на думку Wu D. Та співав. супроводжується

стійким вторинним імунодефіцитом, зниженням інтерфероноутворюючої функції, пізнім утворенням сироваткових Ig [69, 294, 295]. Окрім серйозних порушень імунної відповіді, при ВГВ відзначається зміна функції детоксикації та антимікробного захисту [115, 248, 269].

Одним з головних цитокінів, відповідальних за розвиток місцевої запальної реакції і гострофазової відповіді на рівні всього організму, є інтерлейкін-1 (ІЛ-1). ІЛ-1 β — багатофункціональний цитокін, який відіграє ключову роль в розвитку і регуляції неспецифічного захисту, виробляється фагоцитами у вогнищі пошкодження, запускає синтез білків гострої фази печінки, бере участь в нейроендокринній стимуляції синтезу білків [125, 137, 270].

Інший механізм цитотоксичної дії Т-лімфоцитів (Т-л) – це Fas-опосередкований апоптоз. Клітини-мішені експресують Fas-рецептор (Fas-R), TNF-1, TNF-2, «рецептор смерті» 3 (DR -3) та Fas-ліганди [168, 171].

Проте, до цієї пори механізм пошкодження печінкових клітин при ВГВ-інфекції є не до кінця зрозумілим. Ряд авторів вважає, що вірус сам володіє цитолітичною дією. Тому необхідними є подальші дослідження та особливо важливою є розробка методології визначення проміжних стадій фіброзу та цирозу печінки. Не менш актуальним є дослідження змін рівнів сироваткових маркерів залежно від нозологічної форми ВГВ та віку пацієнтів [34, 176, 219].

Пошук основних механізмів хронізації, вивчення причин клітинної загибелі, стану імунної системи та показників аутоімунних порушень при хронічному ВГВ дозволить, по-перше, ближче підійти до вирішення вельми важливої проблеми, по-друге, встановити критерії ранньої діагностики імунних порушень та приймати їх до уваги при призначенні протівірусних препаратів, по-третє, застосовувати патогенетично обгрунтоване лікування.

1.2. Сучасні уявлення про природній перебіг вірусного гепатиту В та принципи діагностики

Серологічні ознаки перенесеної або поточної HBV-інфекції визначаються близько у 1/3 населення, причому 350-400 млн осіб є хронічними носіями поверхневого антигену HBV (HBsAg). Спектр проявів хронічної HBV-інфекції та варіанти її природного перебігу надзвичайно різноманітні: від безсимптомного носійства до прогресуючого хронічного гепатиту В (ХГВ), який може призводити до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [6, 108, 109, 183, 257].

Виділяють два варіанти HBV, залежно від статусу е-антигену вірусу гепатиту В: HBeAg-позитивний і HBeAg-негативний. Впродовж останнього десятиліття спостерігається зростання числа пацієнтів з HBeAg-негативним HBV в результаті постаріння HBV-інфікованої популяції і переважання специфічних генотипів HBV. Це призвело до переважання даної форми захворювання в багатьох регіонах світу, включаючи Європу [228, 233, 310].

Характер патологічного процесу при HBV безперервно змінюється в часі. Його природний плин умовно можна розділити на п'ять фаз, які не завжди розвиваються послідовно.

Фаза імунної толерантності характеризується виявленням в сироватці HBeAg, високого рівня реплікації вірусу (показником чого є високий рівень ДНК HBV в сироватці), нормальною або трохи підвищеною активністю амінотрансфераз, відсутністю або слабкою вираженістю запально-некротичних змін печінки, відсутністю або повільним прогресуванням фіброзу [111, 175]. Ступінь спонтанної елімінації HBeAg впродовж даної фази надзвичайно низька. Ця фаза частіше зустрічається і перебігає більш тривалий час у осіб, інфікованих перинатально або в перші роки життя. Виражена віремія, характерна для таких пацієнтів, обумовлює їх високу контагіозність [177, 179].

Фаза імунної реактивності характеризується виявленням в сироватці HBeAg, менш вираженого рівня реплікації вірусу (показником чого є менший

рівень ДНК HBV в сироватці), підвищеної або періодично підвищеної активності амінотрансфераз, помірним або вираженим запально-некротичним процесом в печінці, а також більш швидким прогресуванням фіброзу в порівнянні з попередньою фазою [108, 111, 178]. Ця фаза може розвинути через кілька років після фази імунної толерантності; найбільш часто вона виникає у осіб, інфікованих в зрілому віці, з паралельним розвитком специфічного імунітету до HBV-інфекції. Тривалість цієї фази може становити від кількох тижнів до декількох років. Частота спонтанного зникнення HBeAg зростає. Ця фаза завершується сероконверсією з появою антитіл до HBeAg.

Сероконверсія від HBeAg до анти-HBe може призводити до неактивного носійства. Вона характеризується низьким або невизначеним рівнем ДНК HBV в сироватці і нормальною активністю амінотрансфераз. Необхідним є спостереження не менше 1 року з визначенням кожні 3-4 міс. активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та рівня ДНК HBV в сироватці для підтвердження неактивного носійства (HBe-негативної інфекції). Активність АЛТ повинна залишатися в межах норми (<40 МО / мл) [217, 218], а рівень ДНК HBV повинен бути нижче 2000 МО / мл. Однак, у деяких пацієнтів з безсимптомним носійством рівень ДНК HBV може бути більше 2000 МО/мл (як правило, нижче 20000 МО/мл) при стійко нормальній активності АЛТ [216, 218]. При рівні ДНК HBV <2000 МО/мл і підвищеній активності АЛТ рекомендується біопсія печінки для оцінки причини порушення її функції. Завдяки здатності імунної системи контролювати інфекцію, дана фаза характеризується сприятливим довгостроковим прогнозом. У більшості таких пацієнтів ризик цирозу або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) дуже низький [67, 260, 261, 288]. Елімінація HBsAg і сероконверсія до анти-HBs може відбуватися спонтанно в 1-3% випадків на рік, при цьому, зазвичай, впродовж декількох попередніх років ДНК HBV в сироватці не виявляється. Однак можливим сценарієм є розвиток HBV, частіше HBeAg-негативного [216]. Отже, за носіями HBV повинен проводитися постійний медичний нагляд з визначенням активності АЛТ кожні 6 міс. після першого року і з періодичним

визначенням рівня ДНК HBV. Більш активне спостереження потрібно в разі вихідного рівня ДНК HBV в сироватці більше 2000 МО/мл. У цих пацієнтів доцільною є неінвазивна оцінка вираженості фіброзу печінки і навіть біопсія печінки [218]. При неактивному носійстві рівень HBsAg в сироватці менше 1000 МО/мл, але такий рівень може іноді визначатися і при HBV [46].

HBeAg-негативний ХГВ може розвиватися після сероконверсії від HBeAg до анти-HBe під час імуноактивної фази або після декількох років або десятиліть неактивного носійства. Цей стан є пізньою імуноактивною фазою при природньому перебізі хронічної HBV-інфекції. Вона характеризується періодичною реактивацією вірусу зі змінним рівнем ДНК HBV і амінотрансфераз, а також активним гепатитом [108, 297]. Дані пацієнти відносяться до HBeAg-негативних. Це пов'язано із заміною нуклеотидів в перед'ядерній (precore) ділянці генома та/або основному ядерному (core) промоторі HBV, що виключає або зводить до мінімуму експресію HBeAg. Тривалі спонтанні ремісії при HBeAg-негативному HBV спостерігаються рідко [109]. Однак, в деяких випадках важко диференціювати справжніх неактивних носіїв HBV від пацієнтів з активним HBeAg-негативним ХГВ у фазі спонтанної ремісії [235]. У першій групі пацієнтів прогноз сприятливий і ризик ускладнень дуже малий, тоді як у другій групі має місце активне захворювання печінки з високим ризиком прогресування фіброзу та цирозу з подальшим розвитком ускладнень, таких як декомпенсація цирозу та ГЦК. За всіма пацієнтами має проводитися ретельний нагляд як мінімум впродовж року, що включає, як уже вказувалося, при неактивному носійстві, визначення АЛТ кожні 3-4 міс. і рівня ДНК HBV, що, зазвичай, дозволяє виявити зміни активності процесу у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ [108, 234].

В HBsAg-негативній фазі, що спостерігається після елімінації HBsAg, може зберігатися низький рівень реплікації HBV з можливістю визначення ДНК HBV в біоптатах печінки [230]. Зазвичай ДНК HBV в сироватці не виявляється, при цьому виявляються анти-HBc і, можливо, анти-HBs. У разі елімінації HBsAg перед розвитком цирозу печінки прогноз покращується, при

цьому ризик цирозу, декомпенсації і ГЦК зменшується. Клінічне значення латентної HBV-інфекції (виявлення ДНК HBV в біоптатах печінки при низькому рівні [<200 МО/мл] ДНК HBV в сироватці) не з'ясоване [231]. Імуносупресія у таких пацієнтів може призводити до реактивації HBV [132]. У разі розвитку цирозу печінки перед спонтанним або пов'язаним з лікуванням зникненням HBsAg зберігається високий ризик ГЦК [247], тому необхідним є тривале спостереження для своєчасного виявлення ГЦК, хоча економічна ефективність такого підходу до кінця не з'ясована.

Фіброз печінки являє собою колагенізацію тканини печінки і є типовою реакцією на хронічне ураження, викликане безліччю причин як екзогенної (зокрема, ВГВ), так і ендогенної природи. Фіброз печінки (ФП) - це процес, який характеризується значним збільшенням кількості екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), який включає декілька типів колагену, структурні глікопротеїни, з гістологічною перебудовою та відкладенням матриксу в зоні 3-х ацинусів в субендотеліальному просторі Діссе, змінами будови ЕЦМ, змінами ультраструктури колагену, глікопротеїнів, протеогліканів в поєднанні з варіантами з'єднання молекул ЕЦМ. Розвиток ФП - активний біосинтетичний процес, відмінною рисою якого є стимуляція продукції матриксу порталними або перибіліарними фібробластами і особливо міофібробластами [8, 194, 239].

Початок фіброзу печінки, зазвичай є непомітним процесом, більшість його симптомів проявляється тільки після розвитку цирозу. У більшості пацієнтів прогресія в цироз печінки спостерігається після 15-20 років. Прогресування фіброзу залежить як від факторів зовнішнього середовища, так і від генетичних факторів. В клінічних дослідженнях продемонстровано роль генного поліморфізму в прогресуванні фіброзу печінки [79, 122, 126, 196].

Декомпенсований цироз печінки є показанням до трансплантації органу. В зв'язку з цим надзвичайно важливою є своєчасна діагностика стадії фіброзу, що особливо актуально в педіатричній практиці. До теперішнього часу пункційна біопсія печінки (ПБП) з морфологічним дослідженням біоптату залишається основним методом визначення вираженості склеротичних змін

печінкової паренхіми, що дозволяє за допомогою напівкількісних шкал (Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet) визначити ступінь запальної активності та стадію фіброзу: індекс гістологічної активності та гістологічний індекс склерозу (ГІС) [154, 242]. Однак, при біопсії не завжди вдається отримати справжнє уявлення про морфологічні зміни в печінці, що, в першу чергу, може бути пов'язане з отриманням малоінформативного матеріалу. Можливі так звані помилки попадання, коли біопсійна голка проходить через ділянки тканини з менш або, навпаки, більш вираженими змінами, ніж в цілому в печінці. Окрім того, пункційна біопсія є інвазивним методом і не завжди безпечна для пацієнта, в зв'язку з чим проводиться тільки в спеціалізованих установах, вимагає спеціальної підготовки медичного персоналу і має ряд протипоказань [240, 243, 252].

Доведено, що сироваткові рівні АЛТ та АСТ не відображають тяжкість гістопатологічних змін у печінці [296].

Не в усіх пацієнтів з HBV постійно підвищена активність амінотрансфераз. У хворих у фазі імунної толерантності та осіб з неактивним носійством завжди визначається нормальний рівень АЛТ, періоди нормалізації цього показника можуть спостерігатися і у частини пацієнтів з HBeAg-негативним HBV. Отже, дуже важливим є тривалий медичний нагляд.

Оцінка тяжкості ураження печінки повинна включати контроль біохімічних показників, в т. ч. вміст аспартатамінотрансферази (АСТ), АЛТ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази, рівня білірубіну, альбуміну плазми і глобулінів, загальний аналіз крові, протромбіновий час і УЗД печінки. Зазвичай, активність АЛТ є вищою, ніж АСТ. Однак, при прогресуванні захворювання та розвитку цирозу печінки може спостерігатися зворотне співвідношення. Характерні ознаки цирозу - прогресуюче зниження рівня альбуміну плазми та/або підвищення рівня гамма-глобулінів і подовження протромбінового часу, що часто супроводжується зниженням числа тромбоцитів.

Проведення біопсії печінки для визначення ступеня запалення, некрозу і фіброзу часто рекомендується пацієнтам. Таким чином, відомості про морфологічні зміни печінки можуть виявитися корисними при прийнятті рішення про початок терапії. Показання до біопсії печінки визначаються разом з показаннями до терапії. Біопсія також може допомогти виявити інші можливі причини ураження печінки, такі як стеатоз або стеатогепатит. Незважаючи на те, що біопсія печінки - інвазивна процедура, ризик важких ускладнень є вкрай низьким (1:4000- 10000). Дуже важливо, щоб при пункційній біопсії розмір зразка був досить великим для точного судження про ступінь ураження печінки і вираженості фіброзу [38]. Біопсія зазвичай не потрібно у хворих з клінічними ознаками цирозу печінки, а також у пацієнтів, яким терапія показана, незалежно від ступеня активності процесу і стадії фіброзу [52, 53, 193, 227, 52, 53]. Зростає інтерес до використання неінвазивних методів, що дозволяють оцінити вираженість печінкового фіброзу. Ці методи, засновані на визначенні серологічних параметрів або проведенні непрямой еластографії, можуть використовуватися замість або як доповнення до біопсії [56, 57, 58, 97]. Транзиторна еластографія, будучи неінвазивним методом, широко застосовується в Європі [301]. Даний метод має високу точність при діагностиці цирозу печінки, хоча трактування її результатів може бути утрудненим при вираженому запаленні з високою активністю АЛТ, а також у зв'язку з відсутністю єдиних критеріїв оцінки ущільнення печінки як ознак фіброзу в різних дослідженнях [28, 273].

Розроблена класифікаційна рахункова шкала Bonacini, що враховує кількість тромбоцитів, міжнародне нормалізоване відхилення і співвідношення АЛТ/АСТ, дозволяє оцінити вираженість печінкового фіброзу лише орієнтовно [303]. За допомогою неінвазивних методів візуалізації (ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія) неможливо розрізнити проміжні стадії фіброзу, а також не завжди вдається виявити початкові ознаки цирозу [292].

Тому, з метою удосконалення діагностики, активно проводиться пошук інших інформативних маркерів фіброзу. Зокрема, в останні роки було запропоновано визначення в сироватці крові концентрацій різних молекулярних сполук, що безпосередньо беруть участь в механізмах фіброзування, так званих прямих маркерів ФП [107, 305-307]. Серед них найбільш вивченими показниками є гіалуронова кислота (ГК), колаген IV типу (К IV), матриксних металопротеїнази 2 і 9 (ММП-2, ММП-9), їх тканинний інгібітор-1 (ТІМП-1), а також TGF- β 1 [105, 182, 313].

Наприклад, згідно з J. Mchutchison та співавт. [195], у дорослих пацієнтів при наявності цирозу печінки реєструвалася вірогідно більш висока концентрація гіалуронової кислоти (ГК) у сироватці крові у порівнянні з такою у пацієнтів без цирозу ($382,0 \pm 31,0$ та $110,0 \pm 9,0$ нг/мл відповідно). У той же час хворі з фіброзом печінки мали значно більш високий середній сироватковий рівень ГК ($179,0 \pm 11,0$ нг/мл), ніж пацієнти без фіброзу ($62,0 \pm 20,0$ нг/мл). Згодом, В. Geramizadeh та співавт. [91, 101] провели обстеження 93 дорослих пацієнтів з ХВГВ, згідно з яким, рівень ГК при цирозі печінки становив $248,5 \pm 14,5$ нг/мл і вірогідно перевищував такий при невиражених фібротичних змінах - $59,7 \pm 10,5$ нг/мл ($p=0,0001$). При визначенні інформативності показника в діагностиці стадії фіброзу важливими параметрами є чутливість і специфічність діагностичного тесту. Так, Calès P. та співавт. [48] показали, що рівень ГК $> 60,0$ нг/мл дозволяє виявити циротичну трансформацію печінки при чутливості тесту 97% та специфічності 73%. При цьому J. Mchutchison і співавт. [195] вважають, що рівень ГК $< 60,0$ нг/мл виключає наявність цирозу або вираженого фіброзу печінки з імовірністю 99 та 93% відповідно. У той же час J. Gueschot та співавт. [106, 262] вказують на високу діагностичну значимість ГК як неінвазивного маркеру фіброзу печінки: її рівень $85,0$ нг/мл мав чутливість 64,5% і специфічність 91,2%, а концентрація $110,0$ нг/мл — чутливість 79,2% і специфічність 89,4% для діагностики ЦП. Подібні дані про інформативність цього серологічного показника наводяться китайськими вченими [156, 311].

Участь ММП-2 та ММП-9 в ремоделюванні тканин було показано в онкогенезі, ключовим моментом якого є руйнування базальних мембран для інвазії пухлини [169, 241]. На сьогодні дані літератури про інформативність сироваткових концентрацій ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 в якості неінвазивних маркерів фіброзування печінки при хронічних формах є неоднозначними та суперечливими. На думку К. Воекер та співавт. [41], за допомогою ММП-2 можна діагностувати цироз, проте не фіброз печінки. В дослідженні Y. Murawaki та співавт. [204] було показано, що концентрація ММП-2 на рівні 550 нг/мл, дозволяє виявити наявність цирозу печінки при чутливості 75% та специфічності 70%. D. Lebensztejn та співавт. [143], а також V. Leroу та співавт. [148] вказують на те, що у 194 дорослих пацієнтів з ХВГ рівні ММП-9, а також ТІМП-1 є достовірно вищими, ніж в групі контролю ($p < 0,001$). К. Walsh і співавт. [283] наводять дані про наявність достовірних ($p < 0,05$) взаємозв'язків рівня ТІМП-1 з морфологічними критеріями, які характеризують активність запального процесу в печінці: портальне запалення ($r = 0,48$), перипортальні некрози ($r = 0,34$), фокальні некрози ($r = 0,38$). К. Воекер та співавт. [41] вказують на те, що діагностичний потенціал ТІМП-1 залежить від рівня ГК і дозволяє визначати різні стадії ФП, а також діагностувати ЦП.

Наявність цирозу печінки підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) більш ніж в 30 разів і внутрішньопечінкової холангіокарциноми в 10-20 разів в порівнянні з пацієнтами, які не мають цирозу [268]. В таких випадках поява симптомів і, відповідно, діагностика захворювання відбувається або під час фази декомпенсації цирозу, або при появі ознак новоутворення [17]. Найбільш частими етіологічними факторами розвитку ГЦК в всьому світі вважаються віруси гепатиту В (HBV) і С (HCV), які виявляються в 40-50% спостережень. У США 45-55% нових випадків ГЦК пов'язані з HCV, 10-15% - з HBV, 5% - з ко-інфікуванням HCV і HBV і тільки в 30-35% віруси гепатиту В і С не визначаються [200]. В іншому дослідженні, заснованому на аналізі 10708 хворих, які проживають в США і в яких з 2001 по 2011 р була діагностована ГЦК, віруси HBV і HCV визначалися приблизно в

25% спостережень ГЦК [185]. Проте, віруси HBV і HCV розцінюються в якості основних факторів ризику розвитку цирозу печінки, наявного у 80-90% хворих з ГЦК [82]. Згідно з даними світової статистики найбільш поширеним фактором ризику ГЦК є HBV, на частку якого припадає приблизно половина всіх спостережень первинного раку печінки. Саме тому максимальні значення показника захворюваності ГЦК зареєстровані в країнах Східної Азії (Північної і Південної Кореї, Китаї і В'єтнамі) та Південної Африки, де висока інфікованість HBV. Дійсно, у пацієнтів, інфікованих HBV, ризик розвитку ГЦК підвищений в 15-20 разів у порівнянні з неінфікованими. Більш того, серологічні маркери вірусного гепатиту В (HBsAG та/або HBcAg) виявляються у 80-90% хворих з карциномою печінки навіть в регіонах, що характеризуються низькими показниками захворюваності первинними пухлинами печінки. При цьому, тільки генотипи С, D і, можливо, В вірусу гепатиту В пов'язані з високою частотою розвитку ГЦК. Переважна більшість (70-90%) випадків HBV-асоційованої ГЦК виникає після розвитку цирозу печінки [82]. Показники захворюваності ГЦК серед інфікованих HBV хворих з цирозом печінки є значимо вищим в порівнянні з інфікованими пацієнтами без цирозу: 3,16 проти 0,1 на 100 осіб на рік [268]. Примітно, що захворюваність ГЦК пацієнтів неактивних вірусоносіїв HBV, хронічних вірусоносіїв без цирозу і хронічних носіїв з компенсованим цирозом печінки в США становить 0,02, 0,3 і 2,2 на 100 осіб на рік [17]. Особливої уваги заслуговує той факт, що пацієнти з поєднаною HBV і HCV інфекцією мають в 2-6 разів більш високий ризик розвитку ГЦК порівняно з особами, інфікованими тільки HBV або HCV. При цьому ризик розвитку ГЦК у інфікованих HBV збільшується, якщо інфікування відбулося у молодому віці або мова йде про літнього хворого з хронічною інфекцією, при вживанні міцного алкоголю або куріння [82]. В основі такої поєднаної дії лежить адитивний (сумарний) та мультиплікативний ефекти HBV та HCV на клітини печінки [157].

Атрибутивний ризик для комбінованого впливу цих інфекцій оцінюється в 80% і більше випадках раку печінки у всьому світі. Рак печінки в значній мірі

піддається профілактиці за допомогою вакцинації проти гепатиту В, а також скринінгу крові і її продуктів на наявність маркерів вірусів гепатитів В і С [43].

Клінічні прояви реактивації HBV можуть бути викликані різними факторами, включаючи порушення функції печінки [90, 92]. Швидкість реактивації вірусу гепатиту В значно варіює в різних клінічних групах [119, 202, 229]. Реактивація HBV зустрічається у пацієнтів як з наявністю HBsAg [254], так і з відсутністю HBsAg в сироватці крові [90, 146, 147]. Наприклад, реактивація окультної HBV-інфекції, що призводить до клінічних проявів гепатиту, спостерігалась у пацієнтів без HBsAg, що перенесли хіміотерапію [221]. В результаті хіміотерапії відзначалися летальні результати в 37,5% випадків на тлі маніфестації гепатиту В та розвитку гострої печінкової недостатності.

1.3. Застосування нуклеотидних та нуклеозидних аналогів у хворих на хронічний гепатит В

До теперішнього часу проблема терапії хронічного ВГВ є остаточно невирішеною та надзвичайно актуальною. У зв'язку з цим в сучасній гепатології широко застосовують нові підходи, принципи і способи лікування хворих з хронічним вірусним гепатитом В [170].

Мета терапії гепатиту В - підвищити якість і тривалість життя шляхом запобігання прогресування хвороби в цироз, декомпенсації цирозу, розвитку термінального ураження печінки, ГЦК і смерті. Ця мета може бути досягнута при стійкому пригніченні реплікації HBV. Паралельне пригнічення реплікації вірусу зменшення гістологічної активності HBV знижує ризик цирозу печінки і ГЦК, особливо у пацієнтів, які ще не мають цирозу печінки [162]. Однак, домогтися повної ерадикації HBV неможливо в зв'язку з присутністю ковалентно замкнутої кільцеподібної ДНК (cccDNA) вірусу в ядрах гепатоцитів, що може пояснювати реактивацію HBV [54, 230]. Окрім того, ДНК HBV вбудовується в геном господаря і може сприяти онкогенезу та розвитку ГЦК [42, 44, 117, 226].

При виявленні та встановленні діагнозу хронічного вірусного гепатиту В приймається рішення про подальшу тактику ведення пацієнта, залежно від стадії та перебігу захворювання. Пацієнти з діагнозом хронічного гепатиту В встановлюються на диспансерний облік за місцем проживання, тактика лікування визначається фахівцем гепатологом та інфекціоністом. Медикаментозна етіотропна противірусна терапія рекомендується та контролюється відповідно до певних критеріїв [2, 232].

Терапія повинна забезпечити такий ступінь пригнічення вірусу, яка веде до нормалізації біохімічних показників, поліпшення гістологічної картини і запобігання ускладнень. В ідеалі лікування повинно призводити до зникнення HBsAg, яке при використанні противірусних засобів, доступних на даний час, досягається нечасто. Більш реальною кінцевою точкою може бути досягнення

стійкої вірусологічної ремісії або ж ремісії, яка має місце на тлі підтримуючої терапії [264, 275].

Зокрема, у 2000 і 2006 р.р. на конференції Національного інституту здоров'я США з питань ведення хворих з інфекцією вірусом гепатиту В були запропоновані наступні варіанти відповіді на противірусну терапію ВГВ: біохімічна, вірусологічна, гістологічна відповідь на момент завершення лікування, а також стійка вірусологічна відповідь. Також були стандартизовані такі поняття як відсутність первинної відповіді на лікування, вірусологічний прорив і рецидив інфекції. На даний час для лікування хронічного гепатиту В у дорослих в США схвалено шість терапевтичних агентів. Для HBeAg-позитивних пацієнтів супресія ВГВ може бути досягнута в 50-90% випадків, якщо лікування припиняється після досягнення HBeAg-сероконверсії. Для HBeAg-негативних хворих рецидив інфекції спостерігається часто навіть при пригніченні HBV DNA до низького впродовж року, що створює невизначену кінцеву точку [135, 284, 316]

Основна мета терапії хронічної ВГВ-інфекції - ерадикація вірусу та пригнічення запального процесу, що запобігає прогресуванню хвороби до кінцевих стадій (цирозу печінки та його ускладнень). Критерієм успішного лікування є зникнення ДНК ВГВ із сироватки крові, нормалізація рівнів АЛТ та АСТ, поліпшення гістологічної картини печінки [74, 285].

Показання до терапії при HBeAg-позитивному та HBeAg-негативному варіантах перебігу захворювання не розрізняються. Для прийняття рішення про початок терапії використовуються головним чином три критерії: 1) рівень ДНК HBV в сироватці; 2) активність АЛТ; 3) тяжкість ураження печінки. Лікування слід починати при рівні ДНК HBV > 2000 МО/мл, активності АЛТ, що перевищує верхню межу норми, якщо спостерігається помірно або сильно виражений запально-некротичний процес і/або принаймні помірний фіброз, які оцінюються за результатами біопсії (або інших неінвазивних методів, якщо їх діагностична цінність підтверджена при HBV-інфекції) з використанням стандартизованої оціночної шкали. За наявності зазначених вірусологічних і

гістологічних критеріїв, лікування потрібно розпочинати навіть за нормальної активності АЛТ. При прийнятті рішення про початок терапії слід враховувати також вік, стан здоров'я пацієнта, сімейний анамнез ГЦК або цирозу печінки і позапечінкові прояви HBV-інфекції.

Препарати, що використовуються для лікування ВГВ можна розподілити за механізмом дії на дві групи: пригнічують реплікацію та складання вірусу (олігонуклеотиди), а також препарати, що стимулюють імунну систему, — рекомбінантні ДНК-вакцини, що містять рге-S1, рге-S2 та/або S антигени, і рекомбінантні цитокіни (насамперед інтерлейкін-12 та інтерлейкін-2) [184].

На даний час для лікування ВГВ можуть використовуватися ІФН, ПЕГ-ІФН і шість аналогів нуклеотидів/нуклеозидів. Застосовуються нуклеозидні (ламівудин, телбівудін, емтрицитабін, ентекавір) і нуклеотидні аналоги (адефовір і тенофовір) [61]. ПЕГ-ІФН-2b і емтрицитабін не зареєстровані для лікування хронічної HBV-інфекції в більшості країн Європи. Ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудін і тенофовір зареєстровані в Європі для лікування ВГВ, а комбінація тенофовіру і емтрицитабіну в одній таблетці зареєстрована для лікування ВІЛ-інфекції. Ефективність цих препаратів оцінювалася в рандомізованих контрольованих дослідженнях впродовж 1 року (телбівудін вивчали впродовж 2 років).

На даний час існують дві різні стратегії лікування HBeAg-позитивного і HBeAg-негативного ХГВ: курсове застосування (ПЕГ-) ІФН або АН та тривала терапія АН.

Основним засобом терапії ХВГ є інтерферони [272], які гальмують реплікацію вірусу гепатиту В. Інтерферони є цитокінами, а за хімічною структурою глікопротеїнами, володіють противірусними, імуномодулюючим та антипроліферативними властивостями. Існують 2 головних типи інтерферонів: I тип - це ІФ α - та β -, які продукуються моноцитами, макрофагами, лімфоцитами-0, а також фібробластами. Вони мають противірусну дію завдяки блокуванню синтезу нуклеїнових кислот вірусів, зниження їх онкогенних властивостей, збільшенню імуноцитотоксичної

активності, спрямованої на уражені вірусом гепатоцити, а також зменшення фібриноутворення. II тип це ІФ- γ , що продукується активними Т-лімфоцитами, які володіють вираженими імунomodуючими властивостями при незначній протівірусній активності [123, 272].

Основною теоретичною перевагою (ПФН- α -2а) ІФН є відсутність резистентності вірусу та потенційна здатність препарату забезпечити імунологічно опосередковане пригнічення HBV-інфекції з імовірним розвитком стійкої вірусологічної відповіді, що зберігається після завершення лікування, а також елімінацію HBsAg у пацієнтів, у яких зберігається невизначений рівень ДНК HBV. До основних недоліків (ПФН- α -2а) ІФН відносяться часті побічні ефекти і необхідність підшкірного введення. Препарати (ПФН- α -2а) ІФН протипоказані при декомпенсованому цирозі, обумовленому HBV-інфекцією, аутоімунних захворюваннях, а також пацієнтам з неконтрольованою тяжкою депресією і психозами [80].

Більш досконалою формою лейкоцитарного інтерферону є препарат, що одержується з лейкоцитів здорових донорів та складається з 18 підтипів людського INF- α з молекулярною масою 17-27 kDa. INF- α метаболізується переважно в клітинах-мішенях, лише незначна його кількість виводиться нирками. Оскільки період напіввиведення препарату становить 18-36 годин, його призначають кожні 48 год [286]. Особливістю INF- α є відсутність утворення антитіл до інтерферонів.

Пегільовані інтерферони - це рекомбінантні ІФН- α -2а пролонгованої дії - PEG (кон'юговані ІФН- α -2а), що представляють ІФН- α -2а, з'єднаний з молекулою поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 40 кДа, і ІФН- α -2b, об'єднаний з молекулою ПЕГ з масою 12 кДа. Ці препарати мають найбільшу протівірусну активність. Перевагою інтерферонотерапії є повна відсутність генотипової резистентності, досягнення стійкої вірусологічної відповіді (зниження HBV ДНК нижче обумовленого рівня, зникнення HBeAg в крові) [58, 205, 263]. Пегильовані інтерферони мають переваги в досягненні кінцевої мети терапії [207, 232, 263.]. За наявності основних переваг, необхідно

враховувати недоліки – введення підшкірно, широкий спектр протипоказань до лікування (в тому числі декомпенсований цироз печінки) та наявність ряду побічних ефектів. Зокрема, низький рівень віремії (менше 200 пкг/мл), підвищений рівень амінотрансфераз (більше 100 МО/л) і помірна або висока активність запального процесу за даними біопсії печінки — чинники, що вказують на ймовірність стійкої відповіді на лікування інтерфероном- α [138].

Окрім того, в останні роки виявлено неоднакову чутливість різних генотипів ВГВ до інтерферону- α . Частота стійкої відповіді при генотипах А (33-37%) і В (39-41%) є значно вищою, ніж при генотипах С (15-17%) і D (6-11%) [86]. Чисельними проспективними та ретроспективними дослідженнями доведено, що при стійкій відповіді значно знижується ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [100, 163, 299, 304]. При лікуванні інтерфероном- α (зазвичай, на 2-4-му тижні) може спостерігатись різке тимчасове загострення захворювання ("цитолітичний криз"), який проявляється значним підвищенням рівня амінотрансфераз (в 10-15 разів вище норми) і, в ряді випадків, транзиторною гіпербілірубінемією. Цей феномен обумовлений посиленням лізисом інфікованих гепатоцитів і є сприятливою прогностичною ознакою в напрямку досягнення стійкої відповіді на лікування [116, 136, 144].

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень у HBeAg-позитивних пацієнтів показав, що вірусологічна відповідь вірогідно частіше зустрічається у пацієнтів, які лікувалися інтерфероном- α в порівнянні з контрольною групою. Високий рівень АЛТ до лікування (більш ніж у 2 рази від референсного значення) та низький рівень вірусного навантаження – найбільш важливі прогностичні фактори відповіді на лікування інтерфероном- α [88, 172].

У HBeAg-позитивних пацієнтів з ВГВ сероконверсія за HBeAg на тлі лікування інтерфероном- α зустрічається менш ніж в 10% випадків. Зокрема, в дослідженнях ефективності інтерферонотерапії у пацієнтів азіатського походження з HBeAg-позитивним ВГВ доведено його низьку ефективність при нормальному значенні АЛТ, на відміну від європейців – при початково підвищеному рівні АЛТ. Вважається, що особи з HBeAg-негативним хронічним

гепатитом В повинні лікуватися не менше 12 місяців. Результати одного дослідження показали, що продовження курсу лікування цим пацієнтам до 24 місяців поліпшує ефективність терапії [56, 232., 236]. Пегільований інтерферон- α має більш зручний режим введення та кращі результати вірусологічної відповіді в порівнянні зі стандартним інтерфероном [56, 87, 236].

У HBeAg-позитивних пацієнтів на хронічний гепатит В, за результатами порівняльних досліджень пег-інтерферону- α -2а та стандартного інтерферону спостерігався більший відсоток сероконверсії за HBeAg при ПЕГ-ІФ (180 мкг на тиждень, курс лікування-48 тижнів). На підставі чисельних рандомізованих досліджень запропоновано оптимальні схеми лікування інтерфероном- α : по 5 млн ОД щоденно (частіше використовується в Європі) або по 10 млн ОД тричі на тиждень (частіше в США) впродовж 4-6 міс. Ці схеми лікування викликають стійку відповідь у 25-40% хворих [71, 210, 276].

За результатами досліджень кліренс HBeAg в результаті інтерферонотерапії в 80-90% випадків зберігається впродовж 4-8 років. В той же час, у цих пацієнтів зберігається рівень HBV DNA. Слід відзначити, що в Європі та США були отримані дані про відстрочений кліренс HBsAg, який зустрічався у 12-65% випадків у пацієнтів впродовж 5 років після зникнення HBeAg. Однак, у китайських пацієнтів такого ефекту не було [153].

Інша ситуація складається у HBeAg-негативних хворих, де стійка вірусологічна відповідь досягається тільки в 15-30% випадків. Близько у 20% HBsAg елімінується протягом 5 років спостереження. Ризик розвитку ГЦК, цирозу печінки і смерті, асоційованої з захворюванням печінки, у них зменшується [25].

При лікуванні препаратами пегільованого інтерферону продемонстровано максимальну частоту досягнення сероконверсії HBe/анти-HBe при HBe-позитивному гепатиті (30%), серологічної конверсії HBsAg/анти-HBs (3-4%), стійкої вірусологічної відповіді (30%) після відміни терапії в порівнянні з іншими групами препаратів при стандартній тривалості 48 тижнів. Нормалізації ДНК ВГВ в період лікування вдається досягти у 25 і 63% хворих, нормалізації

активності АлАТ у 38 та 39% при НВе-позитивному і НВе-негативному ХГВ відповідно, поліпшення показників гістології печінки - у 52 та 48% пацієнтів, які закінчили 48-тижневий курс терапії [93, 205, 236].

На результати лікування пегільованими інтерферонами впливає генотип вірусу (найбільша ефективність - при генотипах А і В, найменша - при генотипі D). Однак, генотип вірусу має менше значення щодо успішності терапії в порівнянні з рівнем АЛТ та, поки що, не може кардинально впливати на вибір препарату для початку лікування [94, 236]. При відсутності відповіді на терапію або в разі рецидиву після її закінчення, можливо тривале лікування нуклеозидними аналогами. Тривалість застосування нуклеозидних аналогів при хронічному НВе-позитивному гепатиті В визначається НВе-статусом пацієнта на тлі терапії.

ПЕГ-ІФН по можливості використовується замість стандартного ІФН при лікуванні ВГВ, головним чином у зв'язку із зручністю застосування (введення 1 раз в тиждень). Рекомендується 48-тижневий курс терапії ПЕГ-ІФН у НВеAg-позитивних пацієнтів, що забезпечує найбільшу ймовірність сероконверсії з появою анти-НВеAg. Ця стратегія може застосовуватися і у НВеAg-негативних пацієнтів, оскільки це практично єдиний варіант можливого отримання стійкої вірусологічної відповіді після завершення протівірусної терапії [63, 64, 91]. Пацієнту повинна бути надана повна інформація про переваги, небажані реакції та недоліки (ПЕГ-) ІФН в порівнянні з АН, щоб він міг брати участь в ухваленні рішення про метод лікування. У дослідженнях було показано, що комбінація ПЕГІФН і ламівудину забезпечує більш високу відповідь на фоні терапії, проте не підвищує ймовірність досягнення стійкої вірусологічної або серологічної відповіді [124, 140, 192]. Комбінація ПЕГ-ІФН з телбівудіном характеризується вираженою протівірусною дією, проте спільне застосування цих препаратів заборонено через високий ризик важкої полінейропатії [129, 189, 190]. Таким чином, в даний час комбінації ПЕГ-ІФН з ламівудиним або телбівудіном не рекомендуються. Відомості про ефективність і безпеку комбінацій ПЕГ-ІФН з іншими АН обмежені, тому такі комбінації не рекомендуються.

В останні роки велика увага приділяється синтетичним аналогам нуклеозидів, перш за все ламівудину, який пригнічує реплікацію ВГВ [265, 281]

Аналоги нуклеозидів мають ряд переваг в порівнянні з інтерферонами: меншу кількість побічних ефектів, можливість застосування у пацієнтів з цирозом печінки (в тому числі декомпенсованим), кращу переносимість, пероральний прийом препаратів. Однак, існує ряд недоліків: тривале застосування, розвиток генотипової резистентності у ламівудину та адефовіру. Призначення аналогів нуклеозидів проводиться відповідно до критеріїв протівірусної терапії [138].

Нуклеозидні аналоги являють собою потужні інгібітори реплікації HBV, пригнічують активність HBV-полімерази при відсутності прямого впливу на транскрипцію і трансляцію HBsAg. Таким чином, елімінація HBsAg при лікуванні нуклеозидними аналогами може статися тільки після тривалого періоду пригнічення реплікації ВГВ в умовах досягнення субпорогового рівня ДНК HBV [158]. Предикторами призначення аналогів нуклеозидів є віремія (HBV ДНК менше 10^7 МО/мл або $7 \log 10$), високий рівень АЛТ (у 3 рази вище меж норми), висока ступінь активності запалення при біопсії (A2). Нуклеозидні аналоги слід з обережністю застосовувати у випадках порушення функції нирок, пацієнтам після трансплантації печінки, особам похилого віку при дотриманні дозових рекомендацій [2, 111, 234].

Ламівудин, конкуруючи з цитидином, вбудовується в синтезуємий ланцюг вірусної ДНК і, таким чином, блокує ДНК-полімеразу вірусу. Ламівудин є ізомером 2'-3'-дідеокси-3'-тіацитидину. Механізм дії ламівудину полягає у впровадженні активного трифосфату (ЗТСТР) в ланцюг ДНК HBV, що призводить до припинення подальшого синтезу [30, 244]. Переваги препарату - менша вартість лікування в порівнянні з інтерфероном, зручність застосування і відсутність серйозних побічних ефектів.

Сероконверсія HBeAg - основний критерій ефективності ламівудину, хоча в ряді досліджень показано, що навіть за відсутності сероконверсії тривале пригнічення реплікації ВГВ може покращувати гістологічну картину ураження

печінки. При лікуванні ламівудином впродовж 12 міс. стійка відповідь (сероконверсія HBeAg та нормалізація рівнів амінотрансфераз) спостерігається у 17-21% хворих. Зі збільшенням тривалості лікування до 2 і 3 років частота сероконверсії підвищується до 27 і 35% відповідно. Вихідний рівень АЛАТ - основний прогностичний фактор відповіді на лікування. Якщо він нормальний або підвищений не більш ніж вдвічі, то частота сероконверсії HBeAg складає 5%, якщо він підвищений у 2-5 разів — 26%, більше ніж у 5 разів — 64%. Ризик рецидиву після сероконверсії HBeAg становить 4-12% [141].

Припинення прийому ламівудину до настання сероконверсії HBeAg, як правило, призводить до реактивації інфекції, іноді з вираженою клінічною симптоматикою, включаючи жовтяницю. В цьому випадку відновлення терапії ламівудином може призвести до ремісії процесу [120].

В процесі лікування ламівудином в ряді випадків спостерігається утворення мутантних штамів ВГВ, які стійкі до терапії ламівудином і викликають реактивацію інфекції (повторне підвищення рівнів амінотрансфераз та ДНК ВГВ в крові). Ризик розвитку мутацій гена ВГВ залежить від тривалості лікування ламівудином: протягом 1, 2 і 3 років мутації розвиваються у 14, 38 та 49% випадків відповідно. Чинниками ризику утворення мутантних штамів вважають високий вихідний рівень віремії, чоловічу стать та підвищений індекс маси тіла. При рецидиві хронічного гепатиту В, обумовленого розвитком мутантних штамів, рекомендують застосування адефовіру (у комбінації з ламівудином або у вигляді монотерапії) [104].

Серед відповідей на терапію можна виділити біохімічний, серологічний, вірусологічний і гістологічний. Ці варіанти відповіді на терапію слід оцінювати кілька разів під час та після лікування. Визначення вірусологічної відповіді залежить від часу оцінки (під час або після лікування) та виду лікування. У лікуванні ВГВ можуть використовуватися дві групи препаратів: стандартні або пегільованих препарати інтерферону- α (ІФН або ПЕГ-ІФН) та

нуклеозидні/нуклеотидні аналоги. Для позначення останніх в даному документі використовується єдина аббревіатура - АН.

Біохімічний відповідь визначається як зниження значення АЛТ до нормального рівня. Цей показник оцінюється кілька разів під час, в кінці і після закінчення лікування. У зв'язку з тим, що активність АЛТ часто коливається, для підтвердження стійкого біохімічного відповіді потрібен нагляд не менше 1 року після закінчення терапії з визначенням активності АЛТ кожні 3 міс. Слід враховувати, що частоту стійкої біохімічної відповіді після закінчення лікування іноді складно оцінити, оскільки у частини пацієнтів до настання стійкої ремісії впродовж першого року після закінчення лікування буває короткочасне (тривалістю не більше 3 міс.) підвищення активності АЛТ. У таких випадках рекомендується продовжити спостереження не менше 2 років після підвищення активності АЛТ, щоб підтвердити настання стійкої біохімічної ремісії після проведеного лікування.

Серологічна відповідь за HBeAg оцінюється тільки у пацієнтів з HBeAg-позитивним ВГВ і визначається як зникнення HBeAg та сероконверсія з появою анти-HBe. Серологічна відповідь за HBsAg оцінюється у всіх пацієнтів з ВГВ і визначається як зникнення HBsAg та сероконверсія з появою анти-HBs.

Гістологічна відповідь визначається як зниження активності запально-некротичного процесу без посилення вираженості фіброзу в порівнянні з вихідними даними. Повна відповідь визначається як стійка вірусологічна відповідь після закінчення лікування в поєднанні зі зникненням HBsAg.

Основна проблема тривалого лікування аналогами нуклеозидів - селекція резистентних до антивірусних препаратів мутацій HBV. Утворення резистентних мутантів пов'язане з вихідним рівнем сироваткової HBV DNA, швидкістю пригнічення вірусу, тривалістю противірусного лікування та проведеної раніше терапії аналогами нуклеозидів. Серед схвалених для лікування гепатиту В аналогів нуклеозидів ламівудин володіє максимальною, а ентекавір мінімальною здатністю індукувати формування резистентних штамів. Перший прояв антивірусної резистентності – це вірусологічна прорив, що

означає збільшення сироваткової HBV DNA більш ніж в 10 разів ($> 1 \log 10$ МО/мл) від найнижчого значення даного показника після досягнення первинної вірусологічної відповіді в процесі тривалого протівірусного лікування. За вірусологічним проривом зазвичай слідує біохімічний прорив, що означає підвищення рівня АлАТ в процесі лікування у пацієнта, який не досяг первинного відповіді. Мутації, що призводять до резистентності до протівірусної терапії, можуть реєструватися місяці та роки до розвитку біохімічного прориву. Отже, їх рання діагностика та зміна тактики лікування хворого можуть попередити загострення гепатиту і розвиток печінкової декомпенсації, що особливо важливо на стадії цирозу печінки і в імуносупресивних пацієнтів. Друга потенційна небезпека формування резистентних до терапії штамів – це здатність до перехресної резистентності до різних аналогів нуклеозидів, що обмежує їх терапевтичні можливості. Раціональне використання аналогів нуклеозидів у пацієнтів з хронічним гепатитом В являє собою ефективну профілактику розвитку резистентності до протівірусного лікування. Наприклад, пацієнтів з мінімальною активністю захворювання, низькою ймовірністю досягнення стійкої відповіді, особливо у віці менше 30 років не потрібно лікувати аналогами нуклеозидів. З часом, можливо, виникне така необхідність, тоді потрібно застосувати найбільш сильний препарат із групи аналогів нуклеозидів з мінімальною здатністю викликати формування резистентних штамів. Якщо мутантні штами одного разу виникнуть, вони зберуться, архівуються, і будуть існувати в популяції вірусу, навіть якщо лікування викликане препаратом (наприклад, ламівудином) буде закінчено [232].

Ефективність ентекавіру було встановлено в двох подвійних сліпих дослідженнях 3 фази. На початку дослідження були включені 715 хворих HBeAg-позитивним хронічним гепатитом В, які впродовж мінімум 52 тижнів отримували ентекавір 0,5 мг або ламівудин 100 мг [62]. Критеріями ефективності терапії були гістологічна, вірусологічна та біохімічна відповіді. Ентекавір за всіма показниками достовірно перевершував ламівудин.

Наприклад, частота зниження концентрації HBV DNA до субпорогового рівня склала 67% та 36% в двох групах, відповідно ($p < 0,001$). Однак, частота сероконверсії HBeAg достовірно не відрізнялася між ними (21% та 18%; $p = 0,33$). У подібному подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні ефективність ентекавіру та ламівудину порівнювали у 648 первинних хворих HBeAg-негативним хронічним гепатитом В [65]. В цьому дослідженні ентекавір також перевершував ламівудин за частотою гістологічної, вірусологічної та біохімічної відповідей, зокрема зниження концентрації HBV DNA до субпорогового рівня вдалося досягти у 90% і 72% пацієнтів двох груп ($p < 0,001$).

В реєстраційних дослідженнях 3 фази тенофовіру дизопроксилу fumarat 300 мг порівнювали з адефовіром 10 мг у 272 хворих HBeAg-позитивним хронічним гепатитом В та 382 хворих HBeAg-негативним хронічним гепатитом В [102, 131, 191]. Пацієнти були рандомізовані на дві групи в співвідношенні 2:1 та продовжували лікування впродовж 48 тижнів. Ефективність терапії оцінювали на підставі сумарної частоти вірусологічної (HBV DNA < 400 копій/мл, або < 69 МО/мл) та гістологічної відповіді (зниження індексу активності за шкалою Knodell принаймні на 2 бали без наростання фіброзу). В обох дослідженнях тенофовір достовірно ($p < 0,001$) перевершував адефовір з первинним показником ефективності (67% проти 12%, відповідно, у пацієнтів з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом В та 71% проти 49% у хворих HBeAg-негативним хронічним гепатитом В). Більш висока ефективність тенофовіру була підтверджена і при аналізі вторинних кінцевих точок. Так, частота пригнічення реплікації вірусу через 48 тижнів у хворих HBeAg-негативним гепатитом В, які отримували тенофовір або адефовір, склала 93% та 63%, відповідно ($p < 0,001$). Ще більш значною різниця між групами виявилася у пацієнтів з HBeAg-позитивним гепатитом В - 76% та 13% відповідно ($p < 0,001$). Хоча частота сероконверсії HBeAg достовірно не відрізнялася між двома групами, частота елімінації HBsAg була вищою в групі тенофовіру (3% та 0%, відповідно; $p = 0,02$). Тривала терапія тенофовіром, як і іншими аналогами

нуклеозидів, призводила до покращення гістологічної картини в печінці. У 348 пацієнтів, які після завершення подвійних сліпих досліджень продовжили терапію тенофовіром відкритим методом, проводили біопсію печінки початково та через 5 років [187]. У 87% з них виявили гістологічне покращення, а у 51% - регрес фіброзу. Більш того, у 71 (74%) з 96 хворих зменшились ознаки цирозу при повторній біопсії печінки [145].

Перевагами тенофовіру та ентекавіру перед іншими аналогами нуклеозидів є не тільки більш висока противірусна активність, але й дуже низький ризик розвитку резистентності. Для формування резистентності до ентекавіру необхідно накопичення по меншій мірі 3 мутацій вірусної полімерази, а через 6 років частота резистентності до цього препарату становила всього 1,2% [167, 266]. У хворих на хронічний гепатит В випадків розвитку резистентності до тенофовіру впродовж 6 років виявлено не було [131, 151].

До предикторів недостатньої ефективності аналогів нуклеозидів та розвитку резистентності відносять високий рівень вірусного навантаження [138]. В трирічному дослідженні лікування ентекавіру призвело до авіремії (HBV DNA <12 МО/мл) у 100% хворих з вихідним вірусним навантаженням <8 log 10 копій/мл та 75% у хворих з яких вихідною концентрацією HBV DNA ≥ 8 log 10 копій/мл [309]. S.Gordon та співавт. [102] зіставили результати тривалої терапії тенофовіром у пацієнтів з високим (> 9 log 10 копій/мл; n=129) та низьким (≤ 9 log 10 копій/мл; n = 512) вірусним навантаженням, які брали участь в подвійних сліпих дослідженнях. Через 240 тижнів концентрація HBV DNA становила <400 копій/мл у 98,3% та 99,2% хворих з вихідним високим та низьким вірусним навантаженням відповідно, а частота гістологічної відповіді була співставимою в цих групах. Терміни пригнічення реплікації вірусу були вищими у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, проте через 96 тижнів частка пацієнтів з концентрацією HBV DNA <400 копій/мл була подібною в двох групах. У пацієнтів з HBeAg-позитивним гепатитом В та високим або низьким вірусним навантаженням через 5 років частота сероконверсії HBeAg

склала 38,3% та 47,9%, відповідно, елімінація HBsAg - 13,6% та 4,3%, сероконверсія HBsAg – 13,6% та 4,3%. Мутацій, що асоціюються з резистентністю до тенофовіру, виявлено не було, а більшість епізодів вірусологічного прориву були пов'язані з низькою прихильністю до терапії. Результати цього дослідження показали, що високий вихідний рівень вірусного навантаження не повинен бути перешкодою до лікування сучасними потужними аналогами нуклеозидів.

Ефективність та безпечність тенофовіру та ентекавіру підтверджуються також результатами когортних досліджень, що проводилися в клінічній практиці [225]. В європейське багатоцентрове дослідження VIRGIL були включені 243 хворих на хронічний гепатит В, які раніше не отримували аналоги нуклеозидів [318]. Вірогідність досягнення вірусологічної відповіді через 144 тижні лікування ентекавіру склала 90% у хворих HBeAg-позитивним гепатитом В та 99% у пацієнтів з HBeAg-негативним гепатитом В, а частота елімінації HBeAg досягла 34%. У 81% з 36 хворих, в яких визначалася віремія через 48 тижнів, продовження терапії ентекавіром дозволило досягти вірусологічної відповіді, яка асоціювалась зі зниженням ризику прогресування захворювання печінки. Схожі результати були отримані в італійському багатоцентровому дослідженні у 418 первинних хворих на хронічний гепатит В, які отримували монотерапію ентекавіром впродовж 3 років [139]. У більшості з них були різні фактори, які дозволяли передбачити знижену частоту відповіді на терапію (медіана віку 58 років, генотип D у 90%, цироз печінки у 49% хворих, надлишкова маса тіла/ожиріння у 46%, супутні захворювання у 56%). Проте, впродовж першого року пригнічення реплікації HBV було досягнуто у 85% пацієнтів. Через 3,5-4 роки після початку лікування частота вірусологічної відповіді склала 90% та 98% у хворих HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним гепатитом В, відповідно. Випадків резистентності до ентекавіру не зареєстрували.

В багатоцентрове дослідження, що проводилося в 19 європейських центрах, були включені 302 первинних хворих на хронічний гепатит В, які

отримували тенофовір впродовж в середньому 28 місяців (до 60 місяців) [139]. Ці пацієнти були старше хворих, які брали участь в рандомізованих дослідженнях III фази. Цироз печінки був у 35% з них, а супутні захворювання - у 45%. Проте, пригнічення реплікації вірусу (HBV DNA <12 МО/мл) через 30 місяців відзначено у 81% хворих з HBeAg-позитивним гепатитом В та 98% хворих з HBeAg-негативним гепатитом В. Частота нормалізації АлАТ через 30 місяців склала 87%. Випадків резистентності до тенофовіру не зареєстрували.

Нещодавно були представлені результати 7-річної терапії тенофовіром у 437 хворих на хронічний гепатит В, які брали участь в рандомізованих дослідженнях [267]. Тривала терапія тенофовіром не супроводжувалася розвитком резистентності до препарату. Результати іншого когортного дослідження підтвердили добру переносимість та високий ступінь безпеки тенофовіру. Тільки 2,2% хворих припинили лікування внаслідок небажаних явищ, а частота небажаних явищ 3-4 ступеня, які можна було пов'язати з досліджуваним препаратом, склала всього 1,0% [1].

В останні роки з'являються результати досліджень, присвячених комбінованого лікування інтерфероном і ламівудином. Підставою для їх спільного застосування є різні точки прикладання. За деякими даними, ламівудин, пригнічуючи віремію, може відновлювати порушену Т-клітинну імунну відповідь і, таким чином, сприяти імуномодуючій дії інтерферону [179, 198, 308].

Однак, необхідно відзначити, що частота сероконверсії HBeAg при комбінованій терапії (20-35%) є поки що співставимою з результатами монотерапії інтерфероном- α або ламівудином. Проте комбінована терапія залишається найбільш перспективною при хронічному гепатиті В. В даний час проходять клінічні дослідження поєднаного застосування ламівудину з пегільованими формами інтерферону- α [315].

Зокрема, пілотне дослідження комбінованої терапії інтерфероном- α (6 млн. ОД 3 рази на тиждень) і ламівудином (100 мг/добу) впродовж 12 місяців не показало вірогідної переваги перед монотерапією кожним з цих препаратів:

стійка відповідь спостерігалась лише в 14% випадків. Однак пошуки оптимального режиму лікування ламівудином і інтерфероном- α тривають [152, 198, 314].

У хворих з декомпенсованим цирозом печінки, в тому в листі очікування трансплантації, показано ефективність ламівудину: на тлі супресії ДНК ВГВ та сероконверсії HBeAg спостерігається поліпшення клінічних та біохімічних показників. Однак, прогноз у цих хворих залишається несприятливим, і консервативна терапія може розглядатися лише як етап підготовки до трансплантації. Застосування стандартних доз інтерферону- α є небезпечним через ризик серйозних ускладнень (тромбоцитопенія, кровотеча, сепсис та ін.). У ряді робіт показана обмежена ефективність малих доз інтерферону- α (0,5-1,0 млн. ОД на добу) [291].

Тобто, цільовою точкою при лікуванні хворих на ХГВ прийнято вважати кліренс HBsAg, оскільки в ряді досліджень було встановлено, що спонтанна або пов'язана з терапією елімінація HBsAg асоційована зі стійкою ремісією захворювання та покращенням показників виживаності [70]. Спонтанний кліренс сироваткового HBsAg при хронічній HBV-інфекції трапляється рідко, його частота становить приблизно 0,1–0,8% на рік, особливо у пацієнтів з вертикальним шляхом передачі HBV [112, 211, 293].

Таким чином, метою лікування хронічного гепатиту В є стійке пригнічення реплікації HBV та ремісія захворювання, що спрямовано на профілактику цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми [96, 98]. Критерії відповіді на лікування включають нормалізацію рівня сироваткової АлАТ, зниження рівня HBV DNA, зникнення HBeAg з/без появи anti-HBe та покращення гістологічної картини печінки [232]. При виборі антиретровірусної терапії слід також враховувати вік, стан здоров'я, а також наявність та доступність протівірусних препаратів [232].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

Набір матеріалу проводився на базі Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради та Миколаївської обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради (м. Миколаїв). Лабораторні дослідження проводилось на базі Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради, а також приватної медичної лабораторії Synevo.

В основу роботи покладені 2 види клінічних досліджень.

Перший тип досліджень – епідеміологічний, який проводився шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора» Обласної станції переливання крові, а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о) з метою оцінки поширеності HBsAg в Миколаївській області.

Усі параметри, що вивчалися, були внесені до статистичних баз зі збереженням принципу конфіденційності персональних даних пацієнтів.

З 2006 по 2016 рр. проведено вивчення індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о) в регіонах Миколаївської області та м. Миколаїв. Обстеження вагітних на HBsAg повинні були проводитись згідно «Наказу МОЗ України № 417» двічі за вагітність: при встановленні на облік та у III триместрі вагітності.

При постановці на облік всі вагітні сдавали обов'язковий кількісний тест на гепатит В. Референсним значенням вважався рівень HBsAg менше 0,5 МЕ/мл. Всього було обстежено на наявність HBsAg 123274 вагітних.

З 2007 по 2016 рр. було проведено дослідження статистичних даних по донорам крові на базі Миколаївської обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради. В основі полягав аналіз статистичних даних «Облікових карток донора» (ф. 432/о), «Карток донора резерву» (ф. 430/о) та «Медичних карт активного донора» (ф. 431/0). Всього за вказаний період було

обстежено 263264 донорів, з них - 131958 донорів в Миколаївській області та 131306 донорів в м. Миколаїв.

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 пацієнтами з хронічним вірусним гепатитом В та 100 пацієнтами з HBsAg-носійством з метою вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу хронічного гепатиту В.

Першим кроком даного етапу роботи був аналіз клінічних та лабораторних особливостей перебігу хронічного гепатиту В.

Перед включенням в проспективне спостереження проводилось клінічне (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження) та інструментальне обстеження (ультрасонографія), лабораторні (загальноклінічне та біохімічне), імуноферментні дослідження (аналіз рівня HBsAg), полімеразна ланцюгова реакція (оцінка рівня ДНК HBV). В якості групи порівняння, для оцінки клінічного перебігу та лабораторних особливостей, в дослідження включено 100 носіїв HBsAg

Обов'язкові скринінгові дослідження базувались на рекомендаціях Європейської асоціації гастроентерології з вивчення захворювань печінки 2017 року [138].

Надалі всім хворим призначалась протівірусна терапія за державною програмою лікування хронічного вірусного гепатиту В [9, 10].

Загальна тривалість періоду контрольованого спостереження складала 36-54 тижні (в середньому – $48,2 \pm 4,9$ тижнів). Обстеження проводились на початку, надалі - кожні 12 тижнів незалежно від перебігу захворювання до 54 тижня. Проводився аналіз вмісту прямого та непрямого білірубіну, печінкових амінострасфераз, HBV ДНК через 3, 6, 12 місяців, оцінка повноти вірусологічної відповіді (повна, часткова, немає відповіді) та, відповідно, стійкості вірусологічної ремісії.

Окремим завданням роботи була оцінка побічних дій протівірусної терапії (гематологічного та грипоподібного синдромів, артралгії, міалгії,

загострення хронічного панкреатиту, депресивного синдрому, зниження лібідо та шкірних проявів, зокрема алопеції).

2.2. Клінічна характеристика хворих, включених в проспективне дослідження.

З 2014 по 2019 рр. проведено проспективне спостереження за 120 пацієнтами з хронічним гепатитом В та 100 пацієнтами з HBsAg-носійством з метою вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу хронічного гепатиту В.

Критеріями включення були:

- 1) наявність HBeAg-позитивного та HBeAg негативного варіанту хронічного гепатиту В;
- 2) носійство HBsAg (HBeAg-негативна хронічна інфекція)- HBsAg(+) >6 місяців, HBeAg(-), анти-HBe(+), ДНК HBV <2000МО/мл, постійна активність АЛат в межах норми, низька концентрація HBsAg (<1000 МО/мл);
- 3) відсутність верифікованих клінічно значимих соматичних або психічних захворювань
- 2) підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення хворих із дослідження були:

- 1) вживання алкоголю;
- 2) вживання ін'єкційних наркотичних або інших психоактивних засобів;
- 3) цироз печінки;
- 4) печінкова енцефалопатія;
- 5) наявність вірусу імунодефіциту людини;
- 6) гематологічні захворювання з цитопенічними синдромами;
- 7) соматичні захворювання в стадії декомпенсації (серцева недостатність, хронічна хвороба нирок III-IV);
- 8) алергічні захворювання (бронхіальна астма, алергічний дерматит);
- 9) ендокринні захворювання в стадії декомпенсації (цукровий діабет, тиреотоксикоз);
- 10) онкологічні захворювання;

- 11) наявність додаткових етіологічних факторів ураження печінки (коінфекція вірусом гепатиту С, аутоімунний гепатит);
- 12) психічні захворювання (важка депресія, епілепсія, психоз);
- 13) вагітність;
- 14) небажання дотримуватись протоколу лікування;
- 15) участь в інших дослідженнях впродовж останніх 30 діб.

Середній вік хворих склав $40,0 \pm 11,2$ років. Кількість чоловіків і жінок співвідносилась як 135 (61,4%) та 85 (38,6%), рис. 2.1.

Середня тривалість захворювання становила від 1 до 14 років.

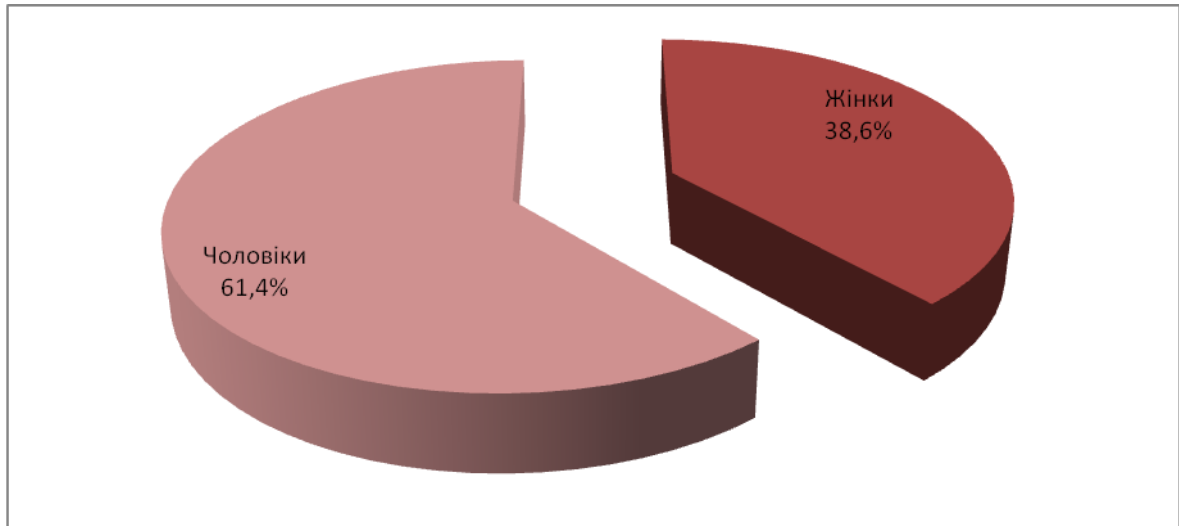


Рисунок 2.1 - Гендерне співвідношення осіб проспективної групи

За антропометричними характеристиками середня вага хворих, включених в дослідження становила $73,5 \pm 11,4$ кг, середній ріст – $167,2 \pm 7,86$ см, індекс маси тіла (ІМТ) – $24,3 \pm 3,92$ кг/м², табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Антропометричні показники осіб проспективної групи

Параметри	Середнє значення ($M \pm m$)	Інтерквартильна варіабельність (min-max)
Маса тіла, кг	$73,5 \pm 11,4$	50,0-95,0
Зріст, см	$167,2 \pm 7,86$	160,0-187,0
ІМТ, кг/м ²	$24,3 \pm 3,92$	16,3-33,7

Діагноз вірусного гепатиту В встановлювався на підставі епідеміологічних, клініко-інструментальних та лабораторних даних, підтверджених виявленням антитіл та антигенів до ВГВ методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначенням вірусної ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Комплексне обстеження включало в себе: клінічний огляд по органам і системам (220 осіб 100,0%), загальноклінічні аналізи крові і сечі (220 осіб 100,0%), біохімічне дослідження крові (білірубін, аланінамінотрансфераза – АЛАТ, аспартатамінотрансфераза – АсАТ, іонограма, креатинін, сечовина, рівень глюкози - 220 осіб 100,0%), якісне і кількісне (HBsAg) дослідження крові на специфічні маркери вірусних гепатитів ІФА (220 осіб 100,0%), аналіз ПЛР ДНК HBV для оцінки кількісного вмісту вірусу гепатиту В (220 осіб), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (220 осіб 100,0%), неінвазійний фібротест (220 осіб 100,0%), табл. 2.2.

Таблиця 2.2 - Обсяг клінічних та лабораторно-інструментальних досліджень

Дослідження	Абс.	%
Клінічний огляд	220	100,0
Загальноклінічні аналізи крові та сечі	220	100,0
Біохімічне дослідження крові	220	100,0
Дослідження HBsAg	220	100,0
ПЛР для оцінки кількісного вмісту вірусів гепатиту В	220	100
УЗД ОЧП	220	100,0
Неінвазійний фібротест	220	100,0

Із супутніх захворювань в анамнезі відзначались: запальні захворювання сечовидільної системи (53 хворих, 17,3%), цукровий діабет в стадії компенсації

– у 31 (14,1%) хворих, ішемічна хвороба серця діагностована у 57 хворих (25,9%), артеріальна гіпертензія – у 55 хворих (25,0%), хронічний бронхіт – у 20 хворих (9,1%), хронічний гастродуоденіт та пептичні виразки шлунка і 12-палої кишки – у 24 хворих (10,9%), жовчнокам'яна хвороба – у 13 хворих (5,9%), хронічний некалькульозний холецистит – у 39 хворих (17,7%), хронічний панкреатит – у 75 хворих (34,1%), що представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 - Супутня патологія серед хворих проспективної групи

Патологія	Абс.	%
Запальні захворювання сечовидільної системи	53	24,1
Цукровий діабет	31	14,1
Ішемічна хвороба серця	57	25,9
Артеріальна гіпертензія	55	25,0
Хронічний бронхіт	20	9,1
Хронічний гастродуоденіт та/або виразка	24	10,9
Жовчнокам'яна хвороба	13	5,9
Хронічний некалькульозний холецистит	39	17,7
Хронічний панкреатит	75	34,1

Основними скаргами та клінічними симптомами хворих на хронічний гепатит В були диспепсичний синдром (93хворих 77,5%), астеновегетативний синдром (84 хворих 70,0%), гепатомегалія (95 хворих 79,2%), спленомегалія (61 хворий 50,8%), жовтяниця (40 хворих 33,3%), синдроми артралгії (54 хворих 45,0%) та міалгії (33 хворих 27,5%), зменшення ваги тіла (63 хворих 52,5%), табл. 2.4.

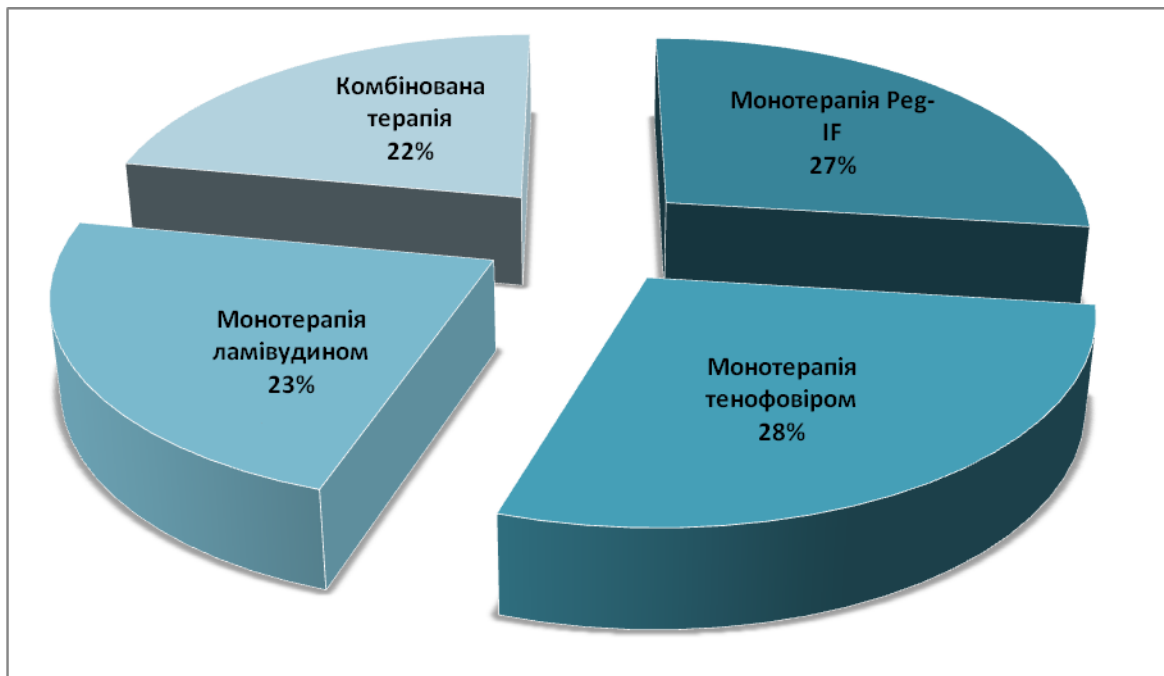
Проведене комплексне дослідження надало можливість об'єктивізувати клінічні та інструментально-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту В та HBsAg носійства виділити фактори клінічного прогнозу, стійкої ремісії.

Таблиця 2.4 - Основні клінічні синдроми серед хворих проспективної групи.

Синдроми	Абс.	%
Диспепсичний синдром	93	77,5
Астеновегетативний синдром	84	70,0
Гепатомегалія	95	79,2
Спленомегалія	61	50,8
Жовтяниця	40	33,3
Артралгія	54	45,0
Міалгія	33	27,5
Зменшення ваги тіла	63	52,5

Після первинного обстеження всім хворим з хронічним гепатитом В було проведено лікування згідно діючого протоколу.

Рисунок 2.2 - Розподіл хворих проспективної групи за призначеними схемами лікування



Група 1- отримувала моноterapia пегільованим інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Надалі пацієнти спостерігалися впродовж року.

Група 2- отримувала нуклеотидний аналог тенофовір в якості монотерапії (300 мг на добу таблетовано, отримували 34 хворих (28,0%). -54тижні

Група 3-отримувала нуклеотидний аналог ламівудин, як монотерапія призначалась 28 пацієнтам (23,0%) 100 мг на добу таблетовано.Для аналізу ефективності та безпеки протівірусної терапії аналогами нуклеозидів проводилось проспективне спостереження впродовж 54 тижнів.

Група 4- отримувала комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- α -2а та ламівудином, яку було призначено 26 хворим (22,0%)-спостереження продовж 48 тижнів.

Відповідно до міжнародних критеріїв ефективність протівірусної терапії оцінювалась залежно від схеми. При лікуванні хворих з хронічним вірусним гепатитом В пегільованим інтерфероном- α -2а вірусологічною відповіддю (ВО) вважалося зниження реплікативної активності вірусу гепатиту В менш 2000 МО/мл на 24-й і 48-му тижнях терапії.

При стійкій вірусологічній відповіді передбачалося збереження реплікації вірусу гепатиту В не вище 2000 МО/мл до 24 тижнів спостереження після закінчення протівірусної терапії. На фоні протівірусної терапії нуклеозидними аналогами вірусологічною відповіддю вважалися негативні результати ПЛР на ДНК вірусу гепатиту В кожні 12 тижнів лікування. Частковою вірусологічною відповіддю вважали зниження реплікації вірусу гепатиту В більш ніж в 10 разів від початкового рівня до 24-го тижня терапії. Ідеальним результатом протівірусної терапії як пегільованим інтерфероном- α -2а, так і нуклеозидними аналогами вважалася елімінація HBsAg і поява анти-HBs на будь-якому терміні лікування і спостереження.

Окрім того, проводився моніторинг побічних дій та різних варіантів неефективності протівірусної терапії.

При лікуванні пегільованим інтерфероном- α -2а проводилась оцінка частоти вірусологічних рецидивів, під якою розуміли зростання реплікативної активності вірусу гепатиту В більше 2000 МО/мл впродовж 24-тижнів спостереження. На фоні протівірусної терапії аналогами нуклеозидів

оцінювалась первинна резистентність, що означало зниження реплікативної активності вірусу гепатиту В менш ніж в 10 разів до 12-го тижня лікування, і вірусологічний прорив, який визначався як зростання ДНК вірусу гепатиту В більш ніж в 10 разів від мінімального рівня, досягнутого в процесі лікування.

Моніторинг ефективності та безпеки лікування полягав в оцінці загального стану, показників загальноклінічного, біохімічного, вірусологічного дослідження крові та здійснювався на 0-му, 12-му, 24-му, 48-му та 54-му тижнях лікування для пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією, а також через 4, 12 та 24 тижні після завершення терапії. Додаткові клініко-лабораторні та інструментальні дослідження проводилися за показаннями.

2.3. Методи дослідження хворих при проспективному спостереженні.

Базові методи дослідження проводились в лабораторіях Миколаївської обласної інфекційної лікарні та приватної медичної лабораторії Synevo (м. Миколаїв). Для вирішення поставлених завдань застосовувалися такі методи дослідження: клініко-епідеміологічний, лабораторний та інструментальні методи.

При огляді хворого проводилось вимірювання зросту і ваги з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ): $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$

Клінічний аналіз крові проводився на гематологічному аналізаторі MICROCC 20 (№ 801320002BEZP). Загальноклінічний аналіз крові включав визначення рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів з розрахунком лейкоцитарної формули і ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові проводився за допомогою тест-системи BioSYstems на автоматичному аналізаторі BIOCHEM SA-2010 -113977. Стан печінки оцінювали шляхом дослідження її пігментної (визначення фракцій білірубіну в сироватці крові), ліпідсинтезуючої (визначення холестерину), протромбіноутворюючої, білковосинтезуючої функцій. Білірубін і його фракції визначали за методом Єндрашека (мкмоль/л), холестерин (ммоль/л) - за методом Ілька (реакція Лібермана-Бурхарда), бета-ліпопротеїди за методом Бурштейн, протромбін за методом Туголукова в модифікації Борівського,

загальний білок і його фракції - біуретовим методом, активність ферментів - аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) за методом Райтмана-Франкеля з перерахунком ммоль/год.л на Од/л, лужну фосфатазу (ЛФ) за методом Богданського, для оцінки гамма-глутамілтранспептидази використовували біолатест. Під час біохімічного дослідження визначали також вміст сечовини, креатиніну, глюкози, сироваткового заліза і натрію.

В загальному аналізі сечі вивчалися її відносна щільність, реакція, вміст білка, цукру, ацетонових тіл, уробіліну та жовчних пігментів. При мікроскопії сечового осаду оцінювалась наявність еритроцитів, лейкоцитів, солей, циліндрів і епітелію сечовивідних шляхів.

Для оцінки розмірів і структури печінки, селезінки, підшлункової залози, жовчовивідної системи, діагностики синдрому портальної гіпертензії, стану вен портальної системи застосовували ультразвуковий сканер Sonoline Siena фірми Siemens (Німеччина), поєднаний з доплеровским флуориметром, який працює в реальному масштабі часу з секторним датчиком 3,5 МГц.

HBsAg у сироватках крові хворих визначався за допомогою метода імуоферментного аналізу (ІФА) на анти-HAV IgM, HBsAg (в тому числі кількісний) та анти-HBc на діагностичних тест-системах Вектор-Бест (Росія). Впроваджено також систему для виявлення поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) – Dia-HBVІрат «НВК» Діапроф-Мед (Україна). На аналізаторі Cobas 6000/Cobas 8000 та Roche Diagnostics(Швейцарія). Дослідження проводили на стандартному обладнанні в лабораторіях Миколаївської обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради за період 2006-2016рр. та Миколаївської Обласної інфекційної лікарні м. Миколаїв.

Виявлення ДНК вірусного гепатиту В. Для виявлення ДНК вірусного гепатиту В використовувались праймери до консервативної ділянки генів S і Р, які кодують поверхневий білок і ДНК-полімераза, за методом Basuni A. та Carman W. (2004 р.).

Полімеразну ланцюгову реакцію проводили за наступною схемою: попередня денатурація при 94° С - 5 хв; далі - 30 циклів: денатурація при 94° С

- 45 сек, від'єднання праймерів при 55° С - 45сек та елонгації при 72° С - 1,5 хв., надалі - фінальна елонгація при 72° С тривалістю 7 хв. Детекцію фрагмента довжиною 713 нуклеотидів проводили методом електрофорезу в 2% агарозному гелі. Чутливість виявлення ДНК вірусного гепатиту В методом полімеразної ланцюгової реакції становила не менше 100-120 копій/мл.

Для оцінки вираженості тривоги та депресії на фоні протівірусної терапії використовували шкалу Гамільтона HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale).

Анкета заповнювалась за 10-15 хвилин самостійно. Кожному твердженню шкали HADS відповідали чотири варіанти відповіді. Потрібно обрати той варіант відповіді, який відповідає стану пацієнта впродовж останніх 7 днів. Шкала складена з 14 тверджень, які відповідають 2 підшкалам: підшкала А - «тривога» (від англ, «anxiety»): непарні пункти 1, 3,5, 7, 9,11,13; підшкала D «депресія» (від англ, «depression»): парні пункти 2, 4, 6; 8,10,12,14.

Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають градації вираженості ознаки і кодуються за наростанням тяжкості симптомів від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість). При інтерпретації даних враховується сумарний показник по кожній з підшкал (А і D), при цьому виділяється 3 області значень: 0-7 балів - норма; 8-10 балів - субклінічно виражена тривога / депресія; 11 балів і вище - клінічно виражена тривога / депресія.

Всі хворі, включені до проспективної групи, були учасниками Державної програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів. Під час всього періоду спостереження дотримувались принципів адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах.

2.4. Статистична обробка.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та SPSS 17.0.

Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-

Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення [13].

Дискретні величини представлені у вигляді частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. Оцінка ризику настання несприятливої події проводилась з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR), з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR [13].

Аналіз стійкості ремісії та вірогідності вірусологічної відповіді (облік «сурогатних» точок) проводився за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію і показника відносного ризику між кривими - HR (hazard ratio), оцінкою показників - медіан безрецидивної виживаності та частот ускладнень. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

2.5. Біоетична експертиза.

В усіх хворих, включених в проспективне спостереження, була підписана інформована згода на участь в дослідженні.

Протокол обстеження хворих був затверджений на засіданні адміністрації Миколаївської обласної інфекційної лікарні (м. Миколаїв) та узгоджений на комісії з біоетичної експертизи державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського» НАМН України.

Протокол складений відповідно до основних принципів Хельсінкської декларації по біомедичним дослідженням (1974), адаптованої на 41-й

Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом. У ньому дотримуються таких базисних принципів як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. Цей протокол відображує етичні принципи у відношенні до людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (18.04.1979 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОЇ HBV-ІНФЕКЦІЇ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ(2006-2016роки)

HBV-інфекція має переважно хронічний перебіг. До хронічних форм інфекційного процесу відносять також так зване «носіїство HBsAg». За частотою виявлення цього маркеру у населення визначають поширеність HBV-інфекції. В якості індикаторних груп більшість дослідників використовують донорів та вагітних, оскільки поширеність інфекції в зазначених групах достатньою мірою відображає територіальний, статевий та віковий розподіл інфікованих серед дорослого населення. Отже, нами було проведено вивчення частоти виявлення HBsAg у вагітних та донорів крові на різних адміністративних територіях Миколаївської області.

3.1 Динаміка поширеності HBsAg–носіїства серед вагітних

Дослідження гепатологів вказують на взаємно-обтяжливий вплив ГВ і вагітності. Внаслідок цього виявляється високий відсоток випадків фетоплацентарної недостатності, мимовільних викиднів, передчасних пологів та інших порушень процесу гестації [19].

Вірна тактика ведення вагітної жінки, інфікованої вірусом того чи іншого гепатиту, дозволяє мінімізувати ризик інфікування плода і підвищує ймовірність народження здорової дитини [222]. Добре відомо, що за відсутності специфічної імунопрофілактики ризик вертикальної передачі HBV інфекції від HBsAg-позитивних вагітних може сягати 90% [224]. Доведено, що HBsAg легко долає матково-плацентарний бар'єр [287], і часто виявляється в пуповинній крові у дітей, народжених від HBsAg-позитивних жінок.

Починаючи з 2010 р. стала доступною статистична інформація МОЗ України стосовно захворюваності на хронічний ГВ, оскільки з 2009 р. в Україні було регламентовано офіційну реєстрацію хронічних вірусних гепатитів [4]. У період з 1990 по 1998 роки в Україні на тлі нестабільної соціально-економічної ситуації, яка склалась в Миколаївській області, широко розповсюджувались

гемоконтактні гепатити серед груп ризику в тому числі серед ін'єкційних наркоманів. Низька охопленість профілактичними заходами особливо серед сільського населення сприяла розповсюдженню вірусного гепатиту В.

Незважаючи на актуальність проблеми, епідеміологічні дослідження щодо розповсюдження гепатиту В серед вагітних у Південному регіоні України не проводились, тому дане завдання стало однією із задач нашого дисертаційного дослідження.

Показники частоти виявленого HBsAg-носійства у обстежених вагітних в районах Миколаївської області та м. Миколаєва представлені в табл.3.1

Таблиця 3.1. Частота виявленого HBsAg-носійства у обстежених вагітних в районах Миколаївської області та м. Миколаєва за період 2006-2016р.

Адміністративні одиниці	Кількість обстежених вагітних	Отримано позитивних результатів		
		абс. число	%±m	P*
<i>Арбузинський</i>	2589	47	1,8±0,26	0,008
<i>Баштанський</i>	2473	44	1,8±0,27	0,012
<i>Березанський</i>	2144	6	0,3±0,11	<0,001
<i>Березнігуватський</i>	2300	31	1,3±0,24	<0,001
<i>Братський</i>	3027	62	2,0±0,25	<0,001
<i>Веселинівський</i>	3116	6	0,2±0,08	<0,001
<i>Вознесенський</i>	8966	112	1,2±0,11	<0,001
<i>Врадіївський</i>	2818	0	0	
<i>Доманівський</i>	2634	3	0,1±0,06	<0,001
<i>Єланецький</i>	2037	55	2,7±0,36	<0,001
<i>Вітовський</i>	1488	10	0,7±0,22	<0,001
<i>Казанківський</i>	1023	15	1,5±0,38	<0,001
<i>Кривоозерський</i>	2866	18	0,6±0,14	<0,001
<i>Миколаївський</i>	5979	53	0,9±0,12	<0,001
<i>Ново-Одеський</i>	3990	34	0,8±0,14	<0,001
<i>Новобугський</i>	3724	27	0,7±0,14	<0,001
<i>Очаківський</i>	3109	11	0,3±0,01	<0,001
<i>Снігурівський</i>	4318	94	2,2±0,22	<0,001
<i>м. Первомайськ</i>	13080	417	3,2±0,16	<0,001
<i>м. Южноукраїнськ</i>	1453	11	0,7±0,22	<0,001
<i>Всього по районам</i>	75168	1056	1,4±0,04	<0,001
<i>м. Миколаїв</i>	48106	825	1,7±0,05	<0,001
<i>Всього обстежено у Миколаївській області</i>	123274	1881	1,5±0,03	<0,001

Примітка:

* p – вірогідність різниці показників між частотою виявлення HBsAg в м. Миколаїв та окремому районі області.

Всього за аналізовані 11 років у м. Миколаєві було проведено 48106 обстежень вагітних на наявність HBsAg, у Миколаївській області – 123274. У м. Миколаєві зареєстровано 825 HBsAg позитивних жінок у Миколаївській області – 1881, тобто середній показник частоти виявлення HBsAg у вагітних у м. Миколаїв ($1,7 \pm 0,05$)% був вищим, ніж у Миколаївській області в цілому ($1,5 \pm 0,03$)%, $p < 0,001$.

Відмічено значну територіальну нерівномірність розподілу показників інфікованості вагітних HBV-інфекцією. Серед адміністративних одиниць Миколаївської області найвищі показники інфікованості HBV-інфекції (за виявленням HBsAg) встановлені у м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%), найменші – у Доманівському (0,1%), Веселинівському (0,2%) та Березанському (0,3%) районах. У Врадіївському районі за аналізований період часу не зареєстровано жодного випадку виявлення HBsAg у вагітних. Динаміка виявлення HBsAg у вагітних по районах Миколаївської області та м. Миколаєва за період 2006-2016рр. надана у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Динаміка виявлення HBsAg у вагітних в Миколаївській області та м. Миколаєва за період 2006-2016р.

Район	Виявлення HBsAg у вагітних по рокам (абс. / %)										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
м. Миколаїв	70/1,6	96/2,3	88/2,0	86/2,0	79/2,8	76/1,7	68/1,5	80/1,7	65/1,4	61/1,4	63/1,4
Арбузинський	0/0	2/0,8	5/1,6	3/1,1	3/1,0	2/0,7	4/1,4	5/1,9	10/3,9	6/2,5	7/4,0
Баштанський	0/0	2/1,2	1/0,5	1/0,4	0/0	3/1,6	6/3,2	12/6,0	6/1,8	7/2,2	6/2,6
Березанський	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0,5	2/1,3	3/1,6	1/0,5
Березнігуватський	0/0	0/0	7/3,1	6/2,6	5/2,3	4/1,7	4/1,9	2/0,9	0/0	1/0,6	2/1,2
Братський	9/2,4	7/1,8	9/2,7	8/2,4	7/2,2	3/1,3	6/2,5	8/3,3	1/0,4	2/1,5	2/1,0
Веселинівський	2/0,7	0/0	1/0,4	1/0,4	0/0	0/0	1/0,3	0/0	0/0	1/0,3	0/0
Вознесенський	9/0,8	13/1,1	13/2,5	25/3,3	14/1,6	6/0,6	7/0,8	8/1,1	8/1,0	7/1,1	2/0,3
Врадівський	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Доманівський	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0,3	0/0	1/0,4	1/0,3
Єланецький	7/3,8	3/1,6	5/2,3	4/1,8	2/1,0	7/3,4	5/2,7	9/4,7	5/2,7	1/0,6	7/5,6
Казанківський	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/1,7	3/1,5	3/1,5	4/1,8	1/0,5
Кривоозерський	2/0,7	1/0,3	2/0,6	1/0,4	0/0	0/0	1/0,4	2/0,7	3/1,3	4/1,9	2/1,0
Ново-Одеський	2/0,6	3/0,7	5/1,2	3/0,7	3/0,7	5/1,2	4/0,9	0/0	6/1,9	3/0,9	0/0
Новобугський	0/0	2/0,5	0/0	1/0,2	3/1,0	7/1,6	4/1,2	1/0,2	2/0,7	6/2,3	1/0,3
Очаківський	0/0	0/0	0/0	7/2,6	2/0,8	1/0,3	1/0,3	0/0	0/0	0/0	0/0
Снігурівський	9/2,7	8/2,1	7/1,8	20/6,5	15/3,8	3/0,8	3/0,5	15/3,1	7/1,5	4/1,2	3/0,9
м. Первомайськ	19/1,0	73/5,0	62/4,9	57/5,0	66/6,0	50/4,4	25/2,3	23/2,5	14/1,2	14/1,2	14/1,6
м. Южноукраїнськ	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0,2	4/0,8	0/0	6/1,3
Всього	122/1,2	210/1,9	205/0,9	223/2,2	199/2,0	167/0,8	143/1,3	171/1,5	136/0,6	125/1,2	118/1,2
Число вагітних	10360	10833	21223	10088	9994	20082	10678	11313	21991	10111	9887

Найбільша частота виявлення HBsAg у вагітних Миколаївської області в цілому припадала на період 2009-2010 рр. У 2009 р. було виявлено 223 (2,2%) інфікованих вагітних, у 2010 р. – 199 (2,0%).

В м. Миколаїв, Березнігуватському, Братському, Вознесенському та Снігурівському районах найбільша частота HBsAg припадала на період 2007-2010 рр. В Арбузинському та Баштанському районах «пік» підвищувався після 2012 року. В таких районах, як Братський та Єланецький відмічено підвищення частоти HBsAg в період 2008-2010 рр. та після 2012 року.

Аналізуючи поширеність HBsAg-носійства серед вагітних на 1000 вагітних, було проведено тест Ментеля-Хенцеля для лінійного тренду. За критерій обрано поріг 10 випадків HBsAg на 1000 вагітних, поставлених на облік, (рис. 3.1).

Цей поріг за період спостереження був перевищений в Арбузинському (18 випадків), Баштанському (18 випадків), Братському (20 випадків), Єланецькому (27 випадків), Казанківському (15 випадків), Снігурівському (22 випадки) районах, а також в містах Первомайськ (32 випадки) та Миколаїв (17 випадків).

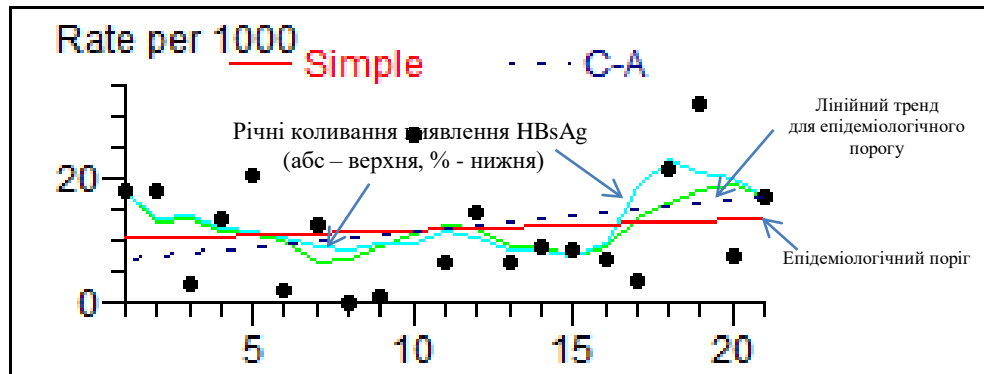


Рисунок 3.1 - Графіки залежності частоти виявлення HBsAg у вагітних

Встановлено, що загальний епідеміологічний «пік» щодо виявлення HBsAg у вагітних жінок припадав на період 2009-2010 рр. Проте, за аналізу регіональних даних встановлено географічну залежність. Зокрема, в м. Миколаїв найбільша частота верифікації HBsAg у вагітних припадала на період 2007-2010 рр., на цей же період припадав «пік» виявлення HBsAg в Березнігуватському, Братському, Вознесенському та Снігурівському районах та м. Первомайськ. Натомість, в Арбузинському та Баштанському районах «пік» підвищувався після 2012 року. В таких районах, як Братський та Єланецький відмічено два «піки» епідеміологічних кривих, що припадали на період 2008-2010 рр. та після 2012 року.

Отже, аналіз частоти виявлення HBsAg-носійства у вагітних, проведений за період 2006-2016 рр. дозволив виявити ряд характерних закономірностей.

Виявлено характерний лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних починаючи в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 та 2012 році та підвищенням в 2013 році.

Не було встановлено достовірних відмінностей між частотою виявлення HBsAg у вагітних жінок в періоді 2015-2016. Тобто на цей період відмічено стабілізацію епідеміологічного рівня, рис. 3.2.

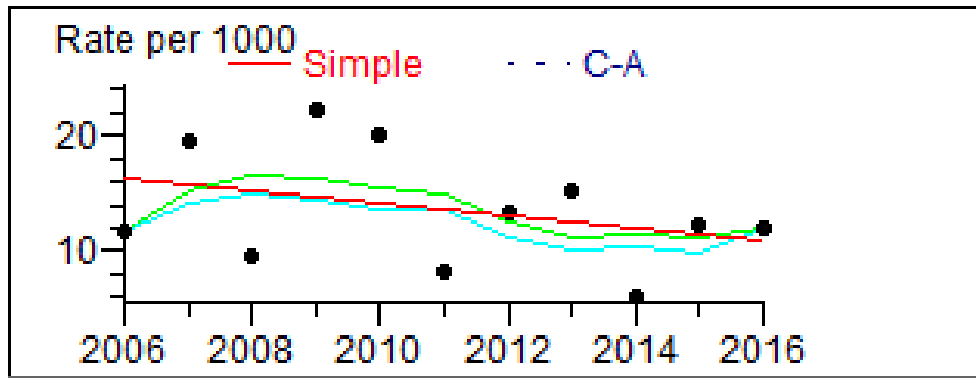


Рисунок 3.2 - Графік простої лінійної регресії для часової залежності верифікації HBsAg за період спостереження

Базуючись на процедурі Кохрана-Армітеджа виведено рівняння лінійної регресії залежності виявлення HBsAg у вагітних жінок від часового інтервалу:

$$\text{число випадків на 1000 обстежених} = a + (b * \text{score}),$$

де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = $-0,721$ to $-0,370$), що дозволило розрахувати середньорічний показник зменшення частоти виявлення HBsAg після 2013 року – 3,8 випадків на 1000 обстежених.

Відомо, що ГВ та ВІЛ-інфекція мають спільні шляхи передачі збудників (парентеральний, статевий та від матері до дитини). Також відомо, що розповсюдження ВІЛ-інфекції в Україні почалось саме у Миколаївській області серед споживачів ін'єкційних наркотиків, та Миколаївська область за показником поширення наркоманії займає одне з провідних міст серед регіонів України. Оскільки споживачі ін'єкційних наркотиків є найбільш уразливою групою щодо інфікування HBV інфекції, було проведено співставлення відсотка позитивних результатів виявлення HBsAg у вагітних у 2016 р. (рис.3.3) та кількості споживачів наркотиків, які знаходились на диспансерному обліку в районах області на 100 тис. населення (рис. 3.4).

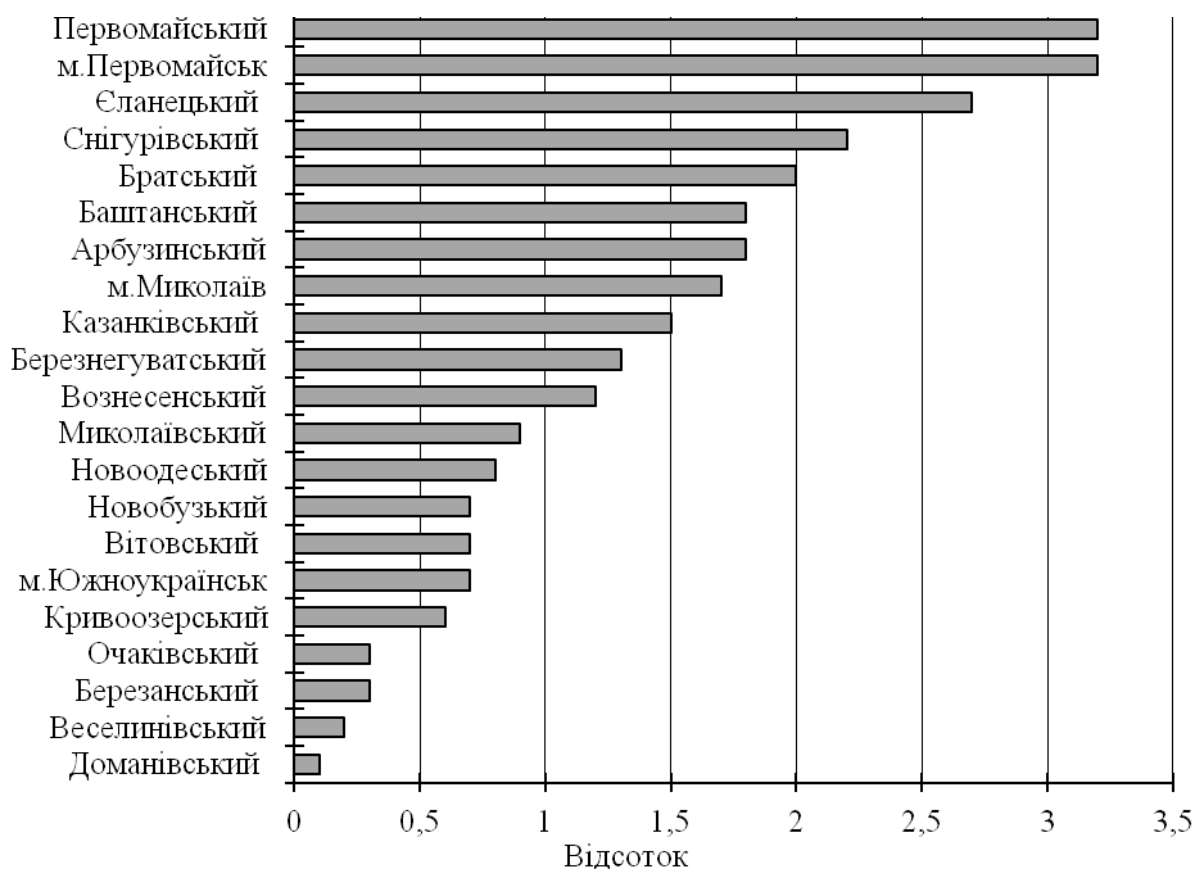


Рисунок 3.3. Відсоток позитивних результатів обстеження вагітних на HBsAg по районах Миколаївської області

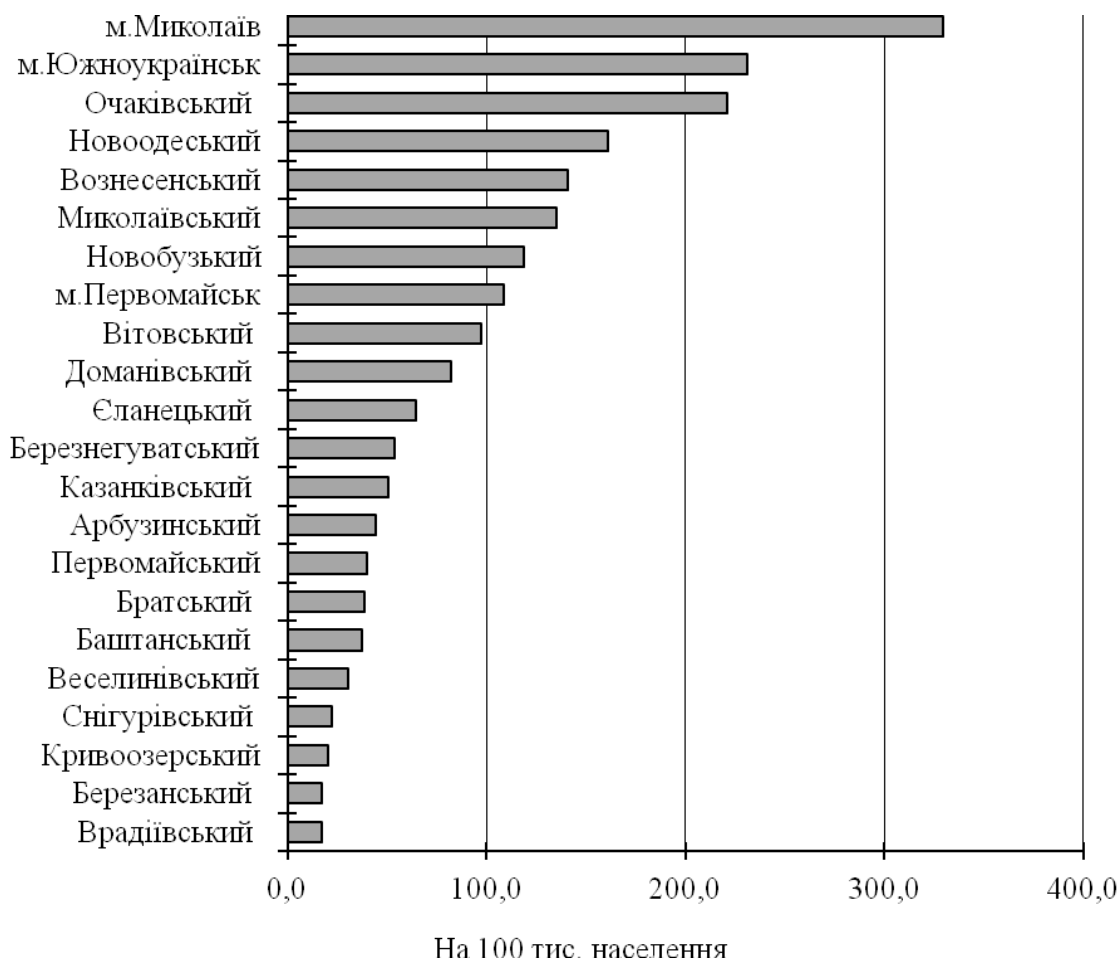


Рисунок 3.4 Кількість споживачів наркотиків, які знаходяться на диспансерному обліку у 2016р. по районах Миколаївської області на 100 тис. населення

Виявлено відсутність кореляційного зв'язку між зазначеними показниками ($r = 0,09 \pm 0,69$; $p > 0,05$). Так, найбільша кількість споживачів наркотиків, які знаходяться на диспансерному обліку, зареєстрована в м. Миколаїв (329,6 на 100 тис. населення), в м. Южноукраїнськ (230,8 на 100 тис.) та в Очаківському районі (220,8 на 100 тис. населення). В той же час за частотою виявлення HBsAg у вагітних лідирують Первомайський р-н., м. Первомайськ та Єланецький р-н (3,2, 3,2 та 2,7 відсотків, відповідно). Тобто, за нашими даними, припущення про суттєвий вплив наркоманії на частоту виявлення HBsAg у вагітних у сучасний період не знаходить підтвердження.

Наступним завданням роботи було простежити динаміку показників виявлення HBsAg у вагітних за період 2006-2016 рр. в Миколаївській області в залежності від кількості проведених тестувань (рис. 3.5).

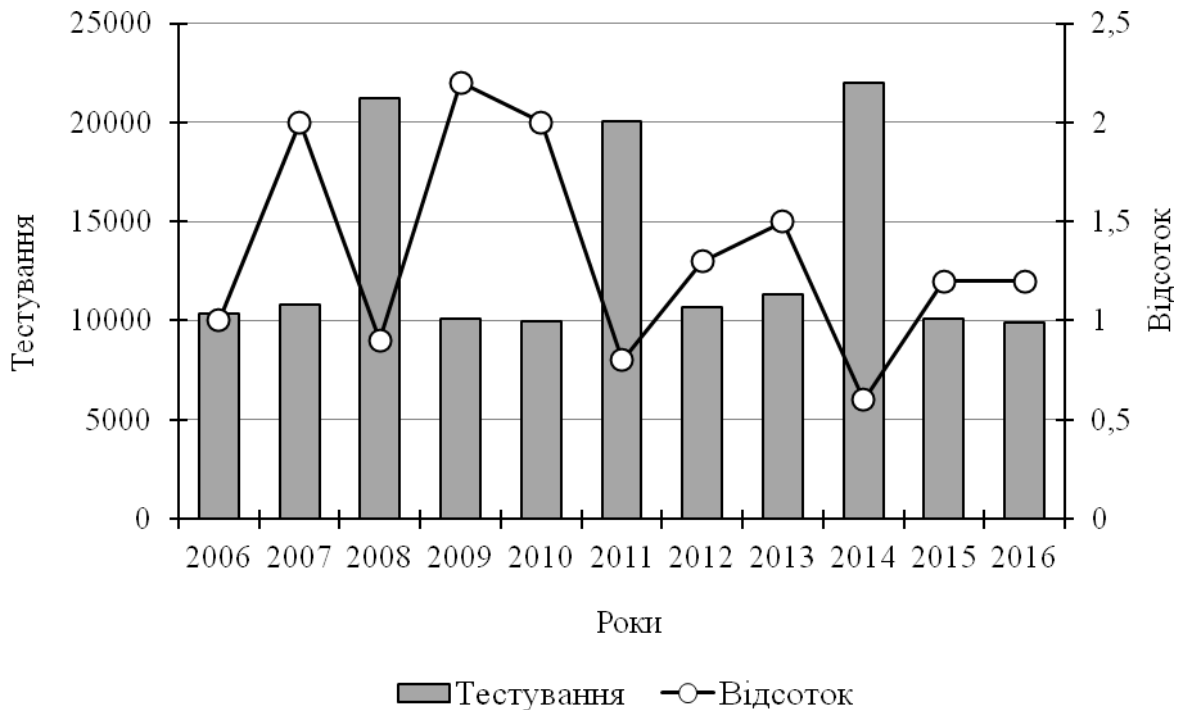


Рисунок 3.5 Кількість обстежень вагітних на HBsAg у Миколаївській області та відсоток позитивних результатів

Пики збільшення кількості тестувань вагітних (2008, 2011 та 2014 рр.) співпадали з пиками зниження показників виявлення HBsAg. Показано зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,69 \pm 0,16$, $p < 0,05$) між зазначеними показниками. Тобто, збільшення кількості проведених тестувань вагітних на HBsAg супроводжується зменшенням показників інфікованості вагітних і навпаки. Щоб з'ясувати причини цього, ми провели наступне дослідження.

Оскільки обстеження вагітних на HBsAg проводиться двічі за вагітність, слід очікувати, що кількість тестувань цього контингенту повинна не менш ніж у двічі перевищувати кількість пологів, при цьому слід також враховувати кількість абортів, оскільки вагітна могла бути обстежена на HBsAg при встановленні на облік, а потім зробити штучне переривання вагітності. Але, а ні кількість пологів, а ні кількість абортів у динаміці не мають таких виражених коливань, як кількість тестувань вагітних на HBsAg (рис. 3.6). Найбільша кількість пологів була зареєстрована у 2012 р (13439), найменша – у 2016 р. (10481). Пік абортів припав на 2008 р. (6164), мінімум також на 2016 р. (3126).

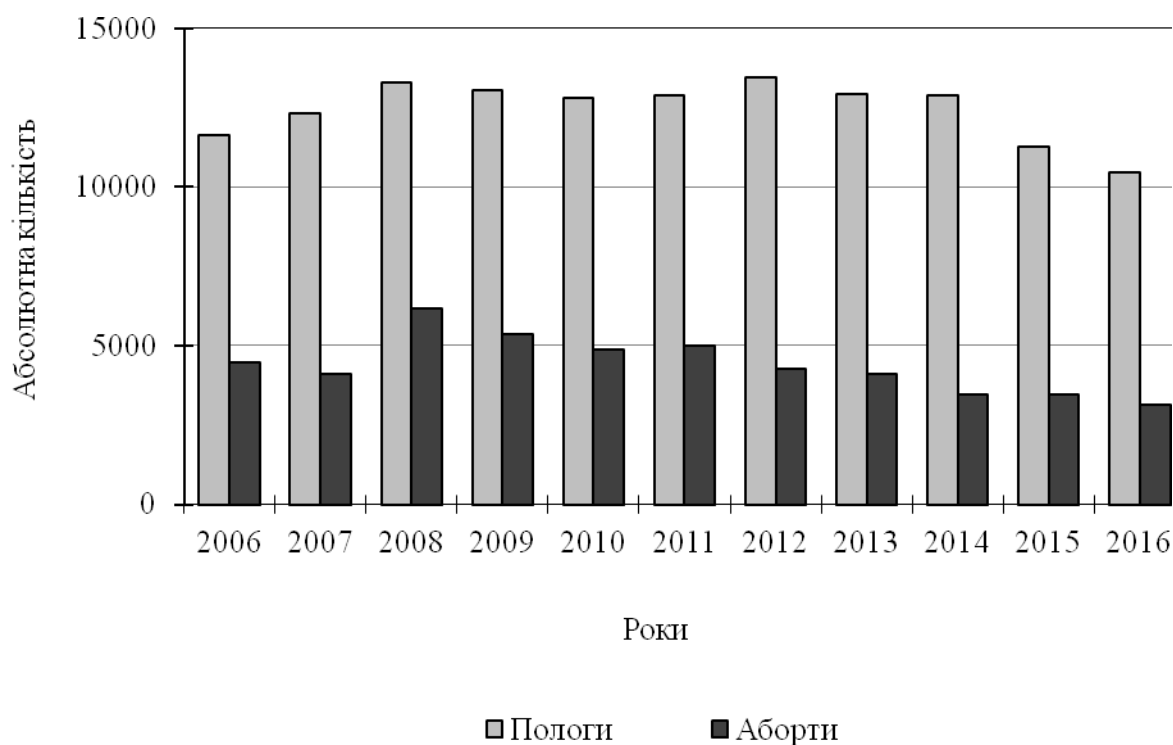


Рисунок 3.6. Кількість пологів та абортів у Миколаївській області

На рис.3.7 відображені показники співвідношення кількості тестувань вагітних на HBsAg до кількості пологів та вагітностей всього (пологі + абортів) у динаміці по роках. Найбільші показники співвідношення тести/пологі та тести/вагітності зареєстровані у 2008, 2011 та 2014 рр.(1.60, 1.56 та 1.70 відповідно). Отже, можна припустити, що у роки, в які була отримана менша кількість тест-систем для тестування вагітних, у першу чергу обстежували вагітних з груп ризику, а також за наявності клінічних показань (підозри у лікаря на захворювання печінки), що, безумовно, могло збільшувати показники виявлення HBsAg.

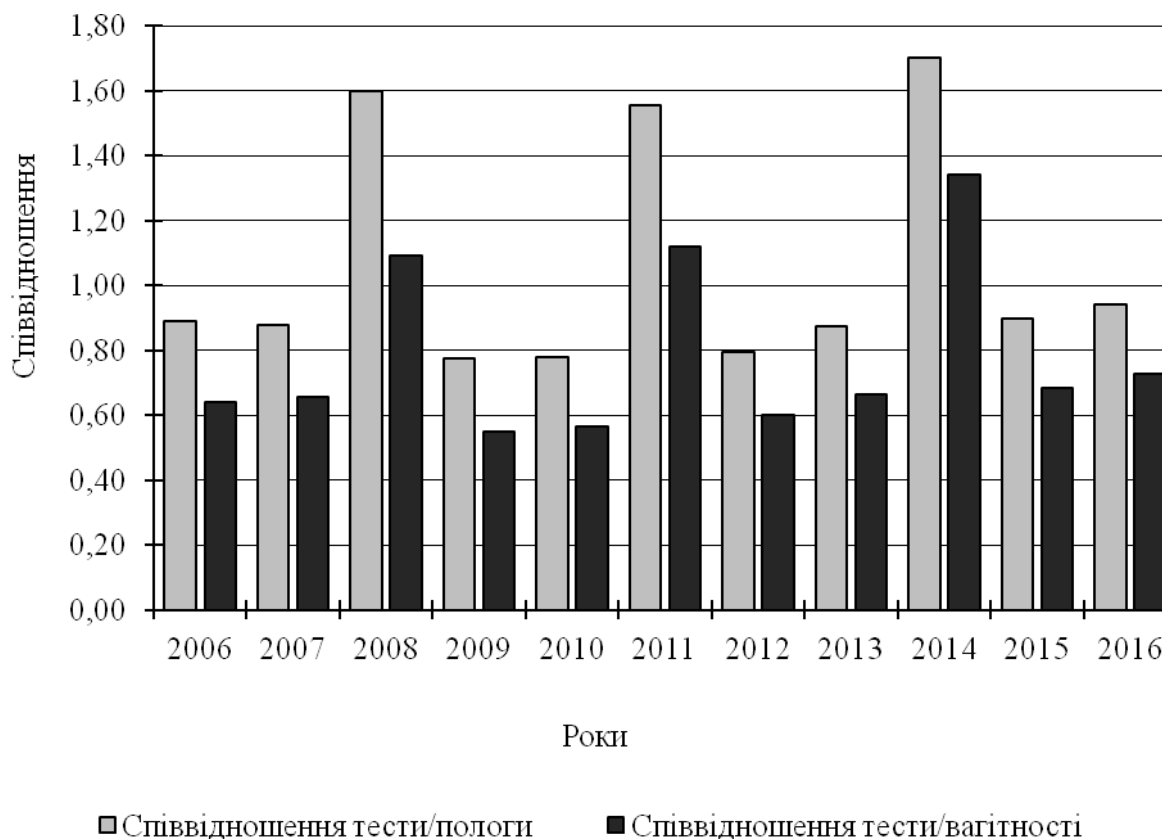


Рисунок 3.7 Динаміка співвідношення тести/пологи, тести/вагітності у Миколаївській області

Слід зазначити, що форми звітності щодо обстеження вагітних на HBsAg не дають необхідної інформації щодо аналізу епідемічної ситуації з HBV-інфекції. Наприклад, якщо одна жінка була обстежена двічі за період вагітності, а друга не була обстежена взагалі, буде отримано мало інформативний показник співвідношення тести/пологі «1». Вважаємо за доцільне внести в облікову та звітну статистичні форми розподіл тестувань вагітних на HBsAg на первинні (при постановці на облік) та повторні (не залежно від терміну вагітності). Саме так, згідно наказу МОЗ України від 05.03.2013 № 180 «Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції та інструкцій щодо їх заповнення», проводять облік з тестування вагітних на антитіла до ВІЛ.

3.2. Динамика поширеності HBsAg –носійства серед донорів крові

На сьогоднішній день інфузійно-трансфузійна терапія розглядається як інструмент підтримки належного внутрішньосудинного об'єму та забезпечення адекватної тканинної та клітинної перфузії. Ускладнення інфузійно-трансфузійної терапії можуть виникати як в процесі переливання крові, так і через деякий час.

Лабораторне обстеження донорів на гемотрансмисивні інфекції постійно вдосконалюється. Впровадження технологій ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT) дозволило значно скоротити період сероконверсійного вікна [253]. Однак, при дуже низькому вірусному навантаженні навіть використання ампліфікаційних методів, особливо в разі «латентних» форм ВГВ-інфекції, може призводити до хибнонегативного результату [280].

Удосконалення технологій лабораторної діагностики, впровадження безоплатного донорства і вакцинації проти гепатиту В знизило небезпеку гемотрансфузійної передачі ВГВ. Однак ризик зараження при переливанні крові та її компонентів від донорів, інфікованих вірусами гепатитів, залишається [85]. Також, відповідно до нормативів Євросоюзу щорічний звіт про діяльність закладів служби крові повинен включати показники виявлення й поширеності маркерів гемотрансмисивних інфекцій у донорів крові та її компонентів [129, 138].

Тому одним із завдань нашого дослідження було дослідити поширеність HBsAg носіїв серед донорів крові у Миколаївській області за період 2007-2016 рр.

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано 263264 карти донорів крові (результати тестування на HBsAg)-131958 донорів в Миколаївській області, 131306 - в м. Миколаїв.

Встановлено, що кількість донорів за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6% (з 17081 в 2007 році до 29310 в 2016 році); основний приріст числа донорів був в м. Миколаїв 95,1% (з 8018 до 15646 осіб), приріст в районах області становив 50,7% (з 9063 до 13664 осіб).

За цей період часу серед донорів крові відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення HBsAg з 189 (2007 р.) до 118 випадків (2016 р.) в регіонах та зі 106 (2007 р.) до 88 (2016 р.) випадків в м. Миколаїв. Найменша кількість HBsAg серед донорів зареєстрована в 2012 році (97 осіб. – в регіонах, 70 осіб. – в м. Миколаїв), табл. 3.3.

Загальне число виявлених HBsAg-носіїв серед донорів крові за період спостереження зменшилось на 43,2% (з 295 до 206 чол.).

Відсоткове співвідношення HBsAg-носіїв серед донорів крові в районах області та м. Миколаїв наведено на рис. 3.8.

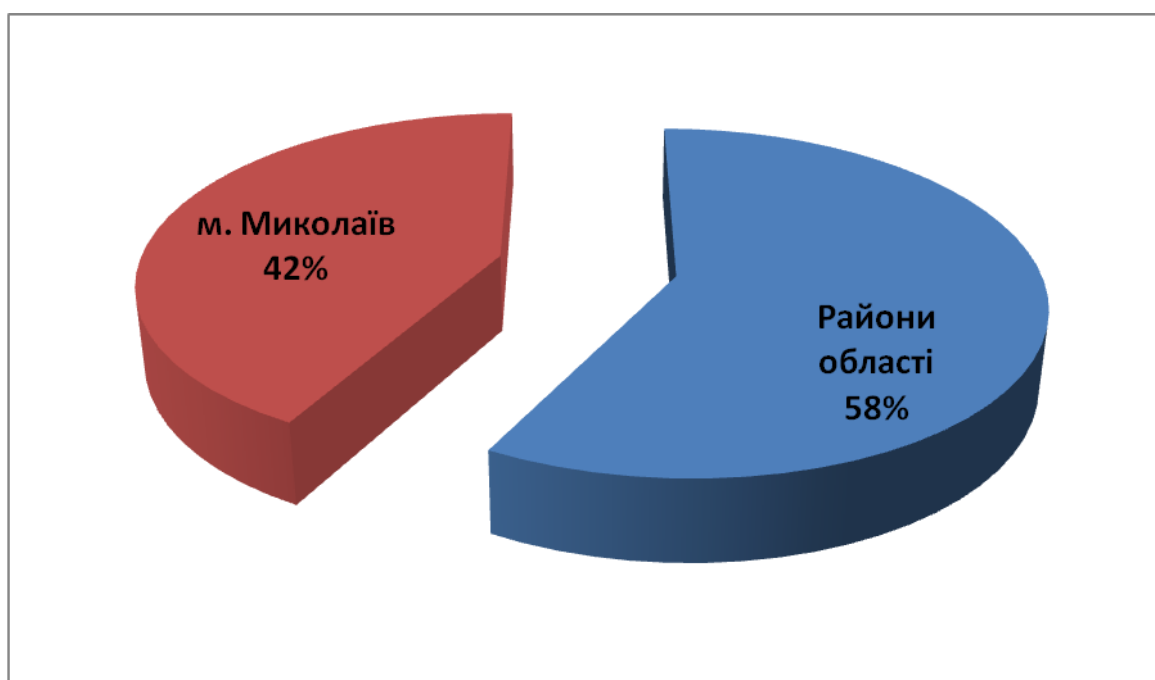


Рисунок 3.8 - Відсоткове співвідношення HBsAg-носіїв серед донорів крові в районах області та м. Миколаїв

Відсоткове співвідношення виявлення HBsAg у донорів крові в Миколаївській області та м. Миколаєві за період 2007- 2016р. наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Відсоткове співвідношення виявлення HBsAg у донорів крові в Миколаївській області та м. Миколаєві за період 2007- 2016р.

Райони по рокам	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Сер.
Арбузинський	2.4	0.9	1.4	0.8	1.5	0.7	0.2	0.2	1.2	0.9	1.0
Баштанський	1.1	1.6	1.4	0.8	1.5	1.2	0.8	0.3	0.8	1.0	1.0
Березанський	3.7	1.7	3.0	2.1	0.9	1.1	0.5	1.0	1.3	0.4	1.6
Березнігуватський	1.4	4.3	2.7	2.1	0.8	0.4	1.2	0.5	1.1	1.1	1.6
Братський	2.6	2.1	1.0	1.2	0.2	0.5	1.2	0.2	0.9	2.1	1.2
Веселинівський	1.5	0.2	0.4	0.9	0.6	0	0	0.7	0	0.8	0.5
Вознесенський	2.8	1.9	1.0	0.6	0.9	0.8	0.7	1.1	0.9	1.1	1.2
Врадіївський	1.2	0.6	2.2	2.9	0.2	0.5	0.5	1.6	1.8	1.2	1.3
Доманівський	1.0	1.1	0.9	2.5	1.8	0.6	0.4	0.9	0.9	0.6	1.1
Єланецький	3.2	2.6	2.5	1.0	2.1	0.8	1.8	2.7	3.1	2.6	2.2
Вітовський	1.4	0.7	0.7	0.8	0.7	0.5	0.7	0.4	0.6	0.5	0.7
Казанківський	0.7	1.8	1.7	0.9	2.6	0.7	1.0	0	1.4	0.5	1.1
Кривоозерський	0	1.1	1.1	1.6	1.0	0.4	0.7	0.4	0.8	1.5	0.9
Миколаївський	2.6	2.1	0.8	1.5	2.2	0.7	0.4	0.8	0.6	1.0	1.3
Ново-Одеський	2.9	2.0	1.6	1.8	1.3	0.8	0.7	1.4	1.8	0.4	1.5
Новобугський	5.7	1.2	2.1	1.1	1.2	1.1	1.0	0.3	1.3	0.9	1.6
Очаківський	1.0	1.0	0.9	1.5	0.4	0	0.2	0.9	1.3	0.6	0.8
Первомайський	0	2.2	1.2	1.1	0.7	1.2	0.9	1.6	0.4	0.7	1.0
Снігурівський	1.4	0.7	0.9	0.7	0.7	0.6	0.2	0.1	0.9	0.6	0.7
м. Первомайськ	0	3.1	1.5	1.8	1.5	1.3	1.7	1.5	0.9	1.0	1.4
м. Южноукраїнськ	1.5	0.6	0.4	0.4	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4
Всього по районах виявлено HBsAg позитивних:	2.1	1.4	1.2	1.2	1.0	0.7	0.7	0.7	0.9	0.7	1.2
Донори ОСПК м.Миколаєва	1.3	1.3	1.0	0.9	0.7	0.5	0.5	0.5	0.9	0.6	0.8

Виявлено, що регіональними особливостями поширення маркеру HBsAg серед донорів крові, є більша частота виявленого HBsAg в районах області, порівняно з м. Миколаїв – 1,2% проти 0,8%. Причому, найбільші показники виявлені в Єланецькому районі – 2,2%, Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%) табл. 3.3.

В м. Миколаїв відсоткове співвідношення HBsAg серед донорів було нижчим (0,8%), ніж у середньому по районах області. Найнижчі показники спостерігались у Веселинівському (0,5%), Вітовському (0,7%), Очаківському (0,8%), Снігурівському (0,7%) районах, а також у м. Южноукраїнськ (0,4%), табл. 3.3.

Аналізуючи рівень виявлення HBsAg залежно від часу спостереження, були отримані дані, наведені на рис. 3.9. Як бачимо, виявлення HBsAg було найбільшим у 2007 році (1,3%) і надалі зменшувалось до 1,1% в 2008 та 2009 роках. Найменші показники частоти виявлення HBsAg були за період 2011-2013 років – 0,6%.

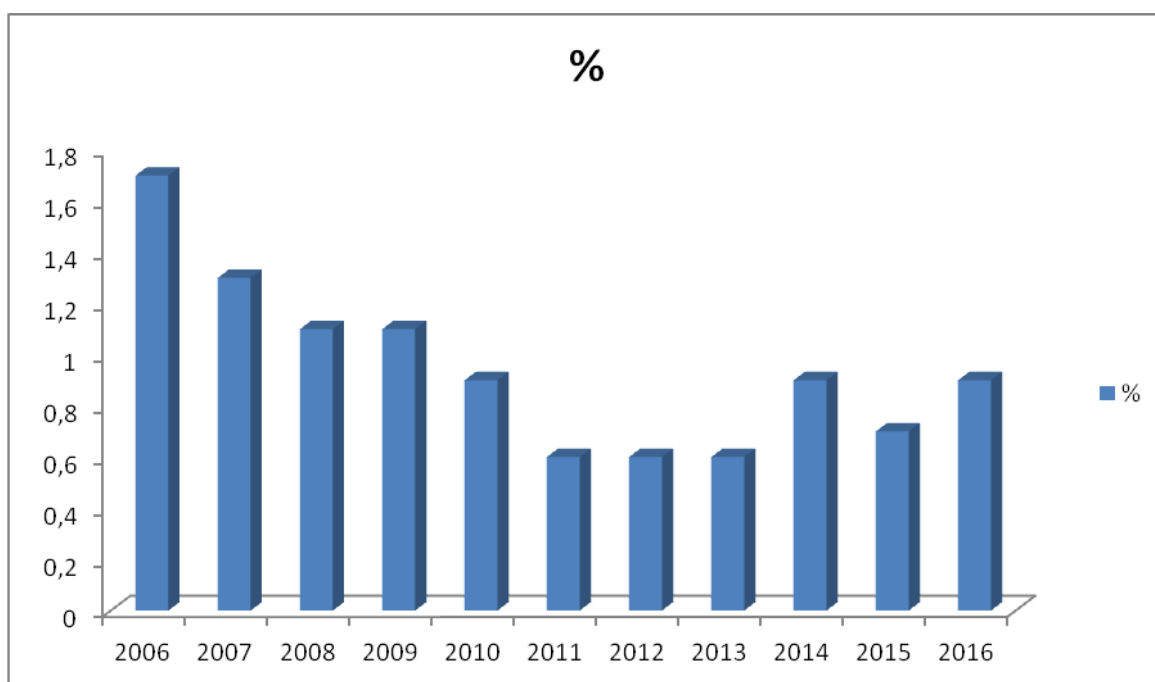


Рисунок 3.9 - Частота виявлення HBsAg серед донорів залежно від часу спостереження

Основну частку HBsAg позитивних осіб склали первинні донори 98,0% (2371 осіб). Кадрові донори становили 2,0% (47 осіб- з них 39 чоловіків – 83,0%, 8 жінок – 17,0%).), рис. 3.10.



Рисунок 3.10 - Співвідношення виявлення HBsAg серед первинних та кадрових донорів в Миколаївській області та м. Миколаїв

Гендерною особливістю HBsAg позитивних носіїв серед усіх обстежених донорів в Миколаївській області за період 2007-2016 рр. було більш часте виявлення HBsAg-носійство серед обстежених чоловічої статі. Зокрема, співвідношення чоловіків та жінок становило 87,0% до 13,0%, це можна пояснити тим, що серед донорів крові чоловіків значно більше ніж жінок (рис. 3.11).

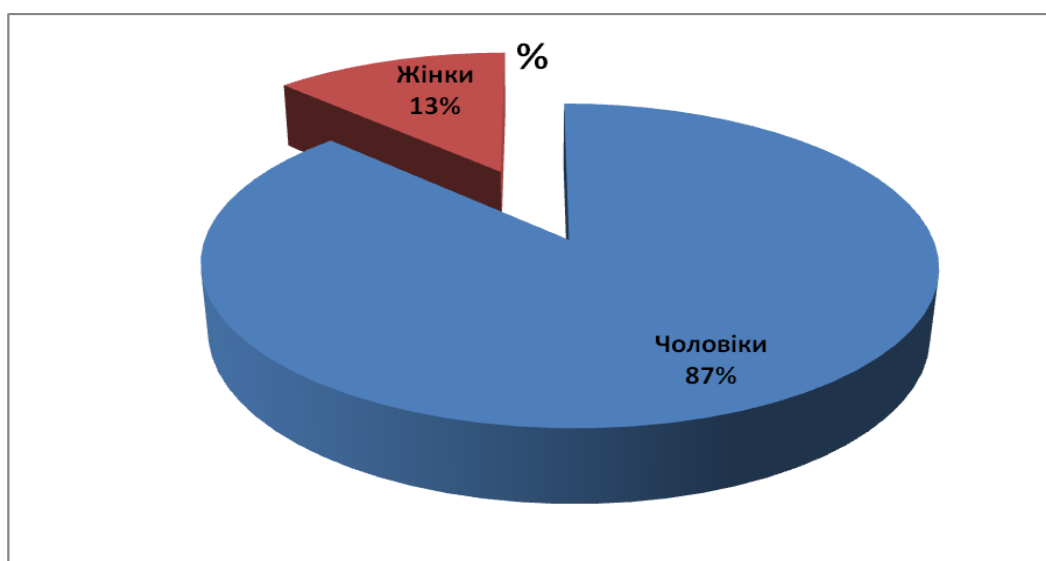


Рисунок 3.11 - Гендерне співвідношення HBsAg позитивних результатів у донорів

В абсолютному співвідношенні кількість HBsAg позитивних результатів становить 2111 чоловіків до 307 серед жінок.

Проведений кореляційний аналіз зв'язку між кількістю споживачів наркотиків, які знаходяться на диспансерному обліку по регіонах області та територіальним розподілом показників частоти виявлення HBsAg свідчить практично відсутній зв'язок ($r=0,09 > 0,05$)

Таким чином, при оцінці розповсюдженості HBsAg серед донорів крові в Миколаївській області за період 2007-2016 рр. було встановлено, що за абсолютною кількістю виявлених HBsAg серед донорів за період 2007-2016рр. відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення HBsAg на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаїв; найменший показник зареєстровано в 2012 році, а загальне число виявлення HBsAg серед донорів за період спостереження зменшилось на 43,2%.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Пашков І.В. Поширеність HBV–інфекції у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков // «Профілактична медицина». – № 4(33), 2018. – С.17-25.
2. Пашков І.В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у обстежених донорів крові на HBsAg у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №4(42), 2018. – С. 45-54.
3. Пашков І.В. Аналіз розповсюдженості HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016 рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №1 (43), 2019. – С. 56-65.
4. Виявлення HBsAg у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков, Ю.В. Круглов // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського НАМНУ», 10-11 жовтня 2019р. м. Київ. – 2019. – С.147-149.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

4.1. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників у «носіїв» HBsAg та хворих на хронічний гепатит В.

Згідно з оцінками ВООЗ [290], 257 млн. людей хронічно інфікуються вірусом гепатиту В (ВГВ), що визначається як позитивна реакція на наявність поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) впродовж принаймні 6 місяців. Щорічно від різних клінічних форм цієї інфекції помирає понад 1 млн осіб. Гепатит В (ГВ) є серйозним фактором професійного ризику для працівників охорони здоров'я [5, 20].

Гепатит В є небезпечною для життя вірусною інфекцією, викликаною вірусом гепатиту В (HBV). Елімінація вірусу гепатиту В з печінки є складним процесом, оскільки кільцева ДНК постійно перетворюється в ковалентно замкнуту кільцеву ДНК в клітинному ядрі. Таким чином, справжньою метою боротьби з вірусним гепатитом В є досягнення високого ступеня вірусологічної відповіді, з серологічною елімінацією ядерного антигену (HBeAg) та поверхневого антигену (HBsAg) гепатиту В, що призводить до біохімічної ремісії, гістологічного покращення та зниження ризику ускладнень [138].

В той же час, кількість серонегативних по HBeAg пацієнтів в більшості країн світу зростає і пов'язане з генотипами вірусу. В Європі питома вага HBeAg-негативного хронічного гепатиту В становить за різними даними від 70 до 90%. Окрім того, після сероконверсії HBeAg характерним є два варіанти перебігу HBeAg-негативного ХГВ. Першим варіант супроводжується найчастіше вірусологічною та клінічною ремісією (67-80% випадків).

Вивчення клініко-лабораторного перебігу HBeAg-позитивного та HBeAg-негативного варіантів хронічного вірусного гепатиту В може поліпшити наше розуміння природного перебігу інфекції та оптимізувати підходи до противірусної терапії.

Для дослідження клінічних та біохімічних особливостей HBe-негативної інфекції в наше проспективне дослідження було включено 100 пацієнтів (HBsAg-позитивних).

Вікові особливості, тривалість періоду спостереження, число вимірювань трансаміназ впродовж контрольованого дослідження в порівнянні з хворими на вірусний гепатит наведені в табл. 4.1

Таблиця 4.1 - Вікові особливості, тривалість періоду спостереження, число вимірювань трансаміназ у носіїв HBsAg та хворих ХГВ

Показник	Носії HBsAg n=100	Хворі на ХГВ n=120	p
Вік	34,4±5,6	38,9±6,9	>0,05
Тривалість періоду спостереження	48,1±5,8	48,2±4,9	>0,05
Число вимірювань трансаміназ	7,2±4,8	7,5±5,1	>0,05

Примітка: p –вірогідність різниці показників за Ст'юдентом.

Середній вік носіїв HBsAg був меншим, ніж хворих на ХГВ, проте тривалість контрольованого періоду спостереження та частота вимірювань АлАТ та АсАТ в проспективних групах не відрізнялась (p>0,05), табл.4.1. Гендерний розподіл серед хворих на ХГВ та носіїв HBsAg наведено на рисунках 4.1-4.2. Встановлено, що, в цілому, серед «носіїв» HBsAg переважали чоловіки (55,0%) проти жінок (45,0%), проте, порівняно з хворими на ХГВ, кількість жінок серед носіїв була більшою (45,0% проти 33,1%), p<0,05, рис.4.2

Середній рівень АлАТ серед «носіїв» HBsAg становив 28,5±8,5 Од/л), що при всіх вимірюваннях було в межах референсних значень, на відміну від хворих на ХГВ (143,9±29,8 Од/л, p<0,05), рис. 4.3.

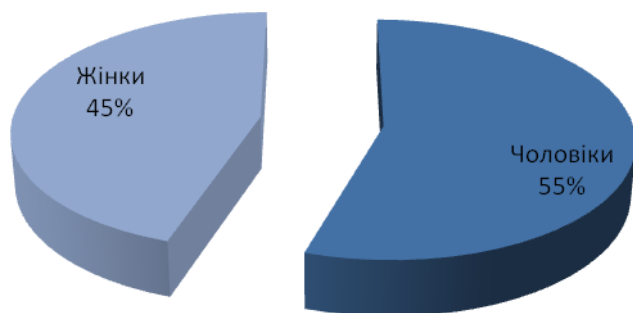


Рисунок 4.1 - Гендерне співвідношення серед HBsAg«носіїв»

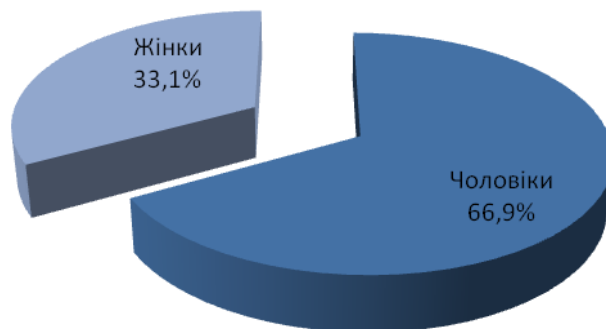


Рисунок 4.2 - Гендерне співвідношення серед хворих на ХГВ

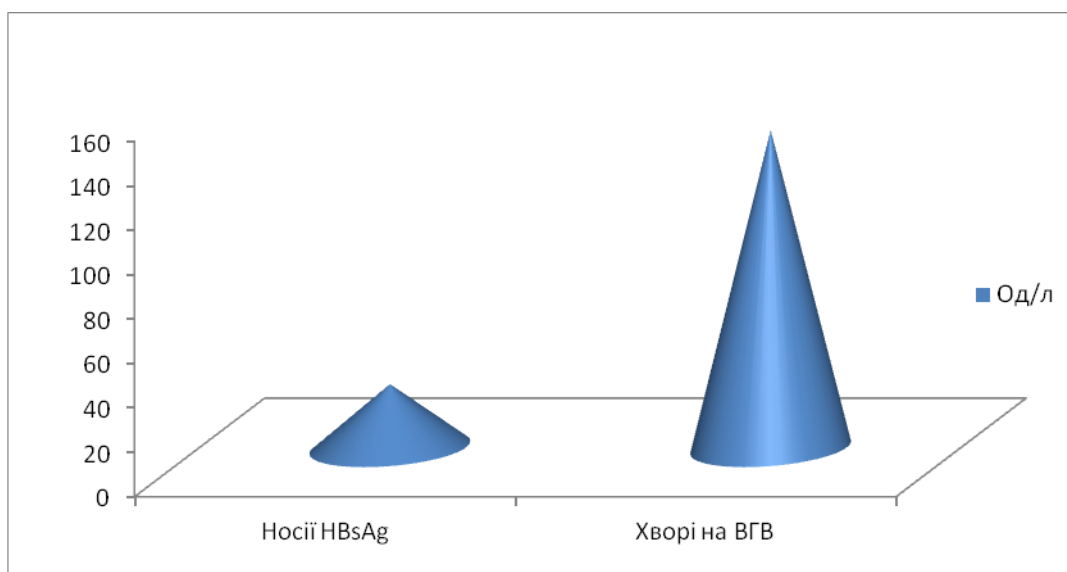


Рисунок 4.3 Середній рівень АЛТ серед «носіїв» HBsAg та хворих на ХГВ

Примітка:

★ - вірогідна різниця між групами спостереження ($p < 0,05$).

Окрім того, середній рівень показників АЛТ серед чоловіків-«носіїв» HBsAg був вищим ($30,5 \pm 5,6$ Од/л), ніж серед жінок HBsAg ($25,3 \pm 3,9$ Од/л), $p < 0,05$, рис. 4.4

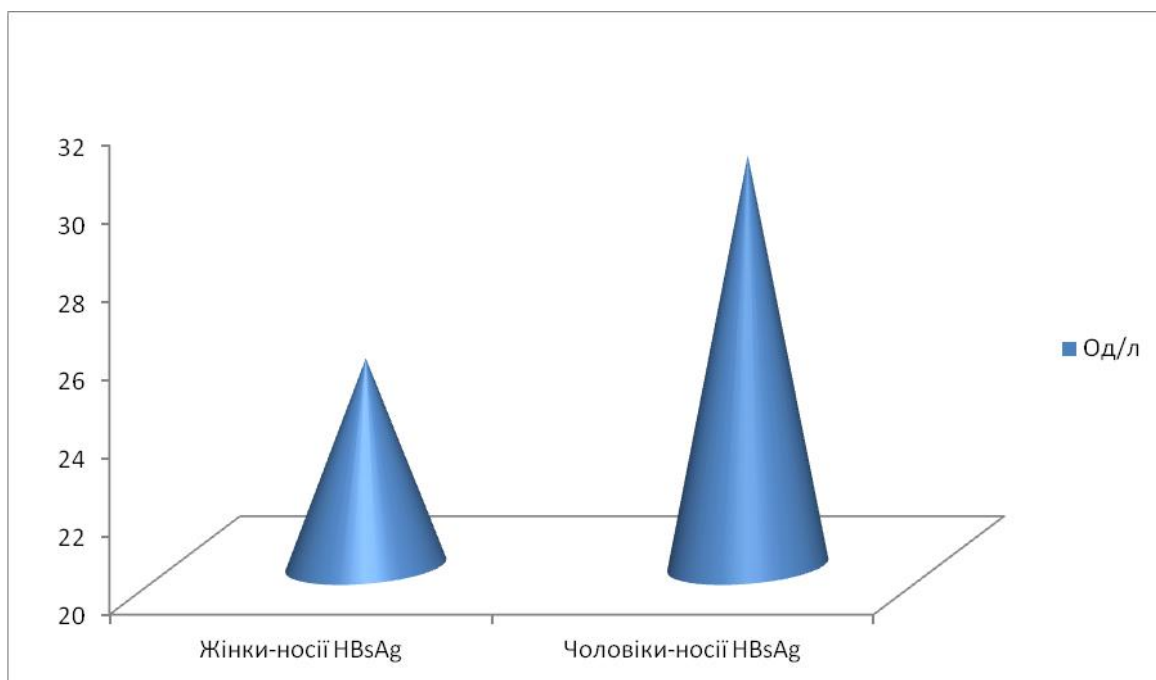


Рисунок 4.4 - Середній рівень показників АлАТ серед чоловіків та жінок-«носіїв» HBsAg

Примітка:

★ - вірогідна різниця між групами спостереження ($p < 0,05$).

Рівень АлАТ менше 20 Од/л виявлено у 18 пацієнтів (18,0%), 21-30 Од/л - у 55 пацієнтів (55,0%), АлАТ більше 30 Од/л – у 27 пацієнтів (27,0%). Гендерне співвідношення пацієнтів з HBsAg за рівнем печінкових трансаміназ наведено в табл. 4.2

Таблиця 4.2 - Гендерне співвідношення пацієнтів з HBsAg за рівнем печінкових трансаміназ

Показник	Чоловіки з носії» HBsAg n=55		Жінки з носії» HBsAg n=45		p
	Абс.	%	Абс.	%	
АлАТ ≤ 20 Од/л	4	7,3	14	31,1	<0,05
АлАТ 21-30 Од/л	29	52,7	26	57,8	>0,05
АлАТ > 30 Од/л	22	40,0	5	11,1	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм χ^2 .

Встановлено, що число жінок, які мали рівень АлАТ до 20 Од/л було вищим, ніж чоловіків HBsAg (31,1% проти 7,3%, $p < 0,05$). Натомість, рівень АлАТ вище 30 Од/л встановлено у 40,0% чоловіків та 11,1% жінок з HBsAg-носійством ($p < 0,05$). Число пацієнтів з носіїв HBsAg та рівнем АлАТ 20-30 Од/л не відрізнялось між жіночою та чоловічою статтю ($p > 0,05$), таблиця 4.2

В загальному підсумку, 33 чоловіки з виявленим HBsAg (60,0%) та 14 жінок (31,1%) мали постійно нормальний рівень АлАТ у відповідності до суворого критерію запропонованого Prati et al. (рівень АлАТ 30 Од/л або менше у чоловіків та 19 Од/л або менше у жінок).

За аналізу клінічної симптоматики у носіїв HBsAg, не було виявлено таких клінічних проявів як спленомегалія, жовтяниця, артралгія, міалгія, таблиця 4.3

В поодиноких випадках, впродовж тривалого спостереження були відмічені диспепсичний (14,0%) та астеновегетативний (27,0%) синдроми, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%), втрата ваги тіла менше 5,0% від вихідної (6,0%). Проте, в усіх випадках синдроми мали ізольований характер і не асоціювалися з підвищенням печінкових трансаміназ, табл. 4.3

Таблиця 4.3 – Випадки поодиноких синдромів у носіїв HBsAg

Випадки синдромів у носіїв HBsAg	Поширеність	
	Абс.	%
Диспепсичний синдром	14	14,0
Астеновегетативний синдром	27	27,0
Гепатомегалія	8	8,0
Спленомегалія	-	-
Жовтяниця	-	-
Артралгія	-	-
Міалгія	-	-
Зменшення ваги тіла	6	6,0

В усіх клінічних випадках серед носіїв HBsAg спостерігався рівень ДНК ВГВ з числом копій, що не переважало 2000 МО/мл.

4.2. Клініко-лабораторні показники у хворих на HBe Ag(+) та HBeAg(-) варіант хронічного гепатиту В

Досліджуючи взаємозв'язок печінкових трансаміназ відносно ряду клінічних показників, було встановлено від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла, рис. 4.5 та 4.6.

Регресійний зв'язок між рівнем аланінамінотрансферази та ІМТ становив $r = -0,25$ ($p < 0,05$, рис. 4.5), між вмістом аспартатамінотрансферази та ІМТ – $r = -0,31$ ($p < 0,05$, рис. 4.6).

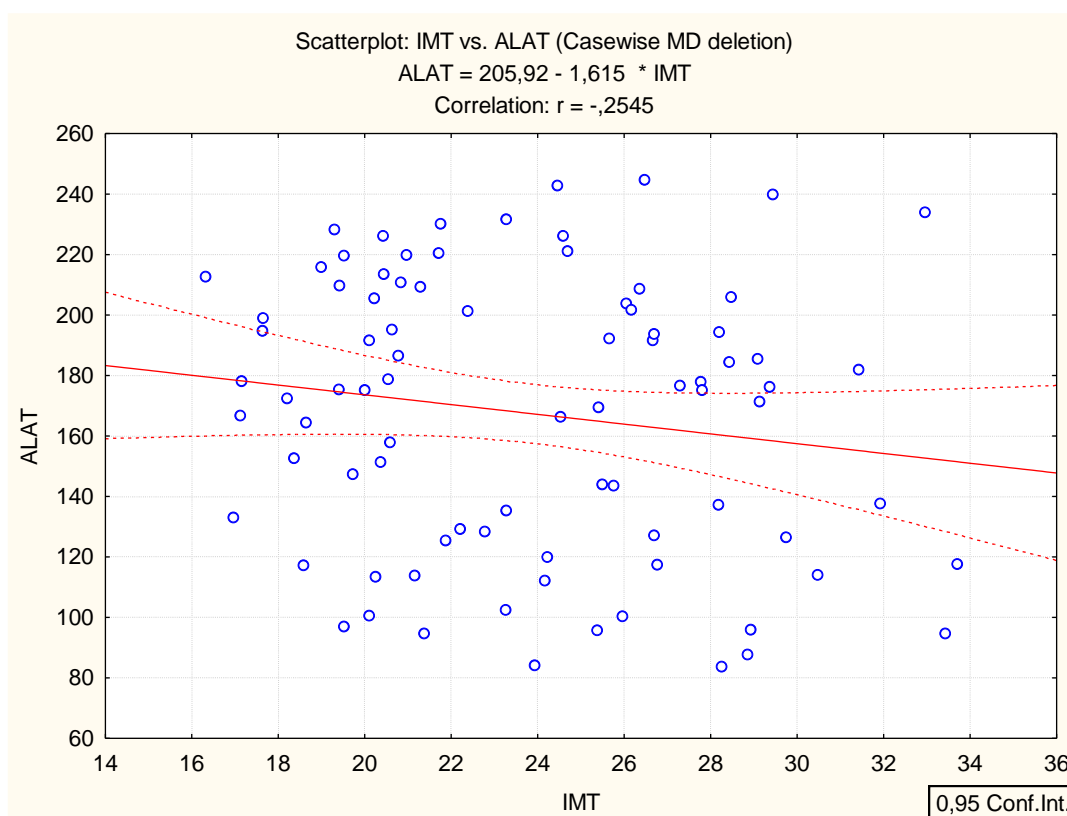


Рисунок 4.5 - Кореляційний зв'язок між рівнем АЛАТ та індексом маси тіла у хворих на ХГВ

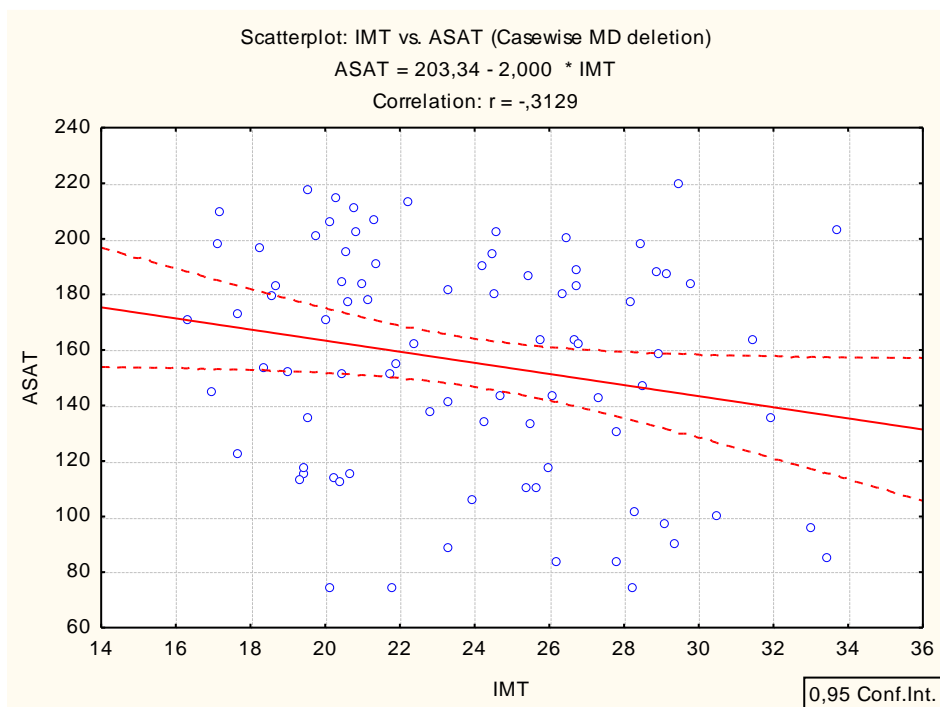


Рисунок 4.6 - Кореляційний зв'язок між рівнем АсАТ та індексом маси тіла у хворих на ХГВ

Вірогідний прямий зв'язок виявлено між рівнем аланінамінотрансферази та тривалістю захворювання на ХГВ ($r=0,28$, $p<0,05$, рис. 4.7).

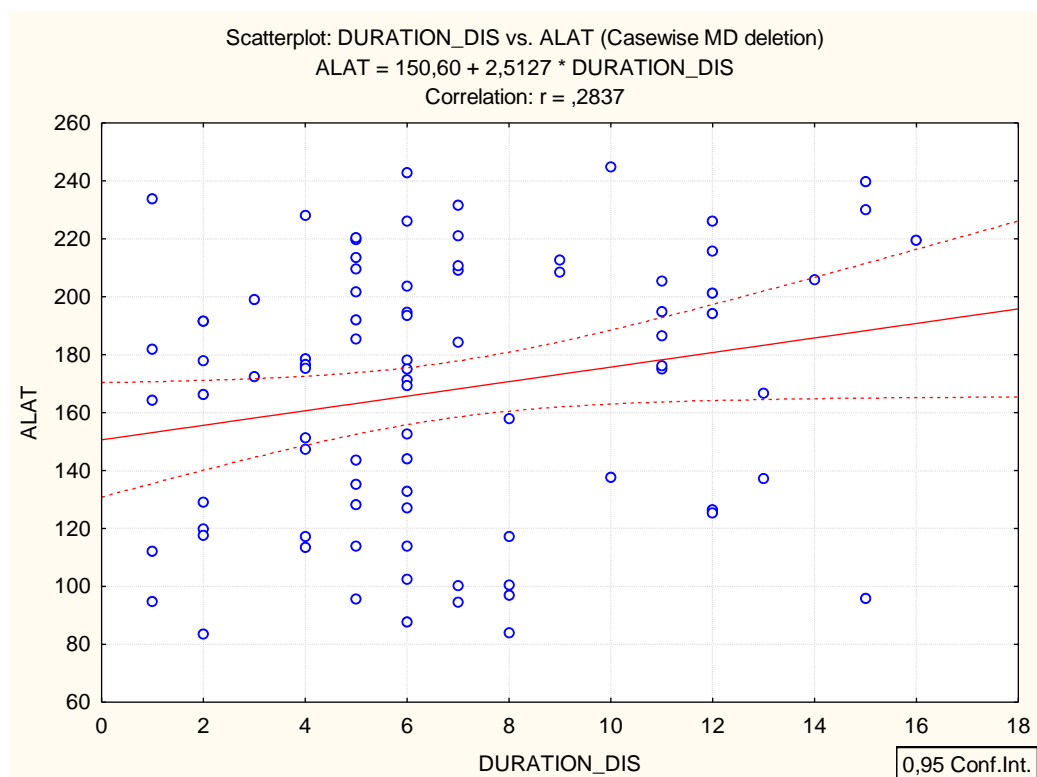


Рисунок 4.7 - Кореляційний зв'язок між рівнем АЛАТ та тривалістю захворювання у хворих на ХГВ

Показники загального аналізу крові в цілому по групі ХГВ, а також при НВеAg(+) та НВеAg(-) варіантах ХГВ наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 - Показники загального аналізу крові у хворих на НВеAg(+) та НВеAg(-) варіантах ХГВ до початку лікування

	НВеAg(+)	НВеAg(-)	p
Гемоглобін	117,9±18,9	133,8±9,82	<0,05
Еритроцити, Г/л	4,85±1,81	5,39±0,97	<0,05
Лейкоцити, Т/л	7,94±1,89	5,54±1,64	<0,05
Лімфоцити, %	34,7±10,2	24,7±8,7	<0,05
Тромбоцити, Т/л	177,2±44,7	223,8±68,4	<0,05
ШОЕ, мм/год	11,7±5,3	12,4±4,5	>0,05

Примітка: p – вірогідність різниці між групами спостереження за критерієм Ст'юдента.

Слід зазначити, що при НВеAg(+) варіанті ХГВ спостерігалися дещо більш низькі показники гемоглобіну, еритроцитів та тромбоцитів, більш високий лейкоцитоз та лімфоцитоз. Проте, в цілому, слід підкреслити, що гематологічні параметри не виходили за межі референсних значень.

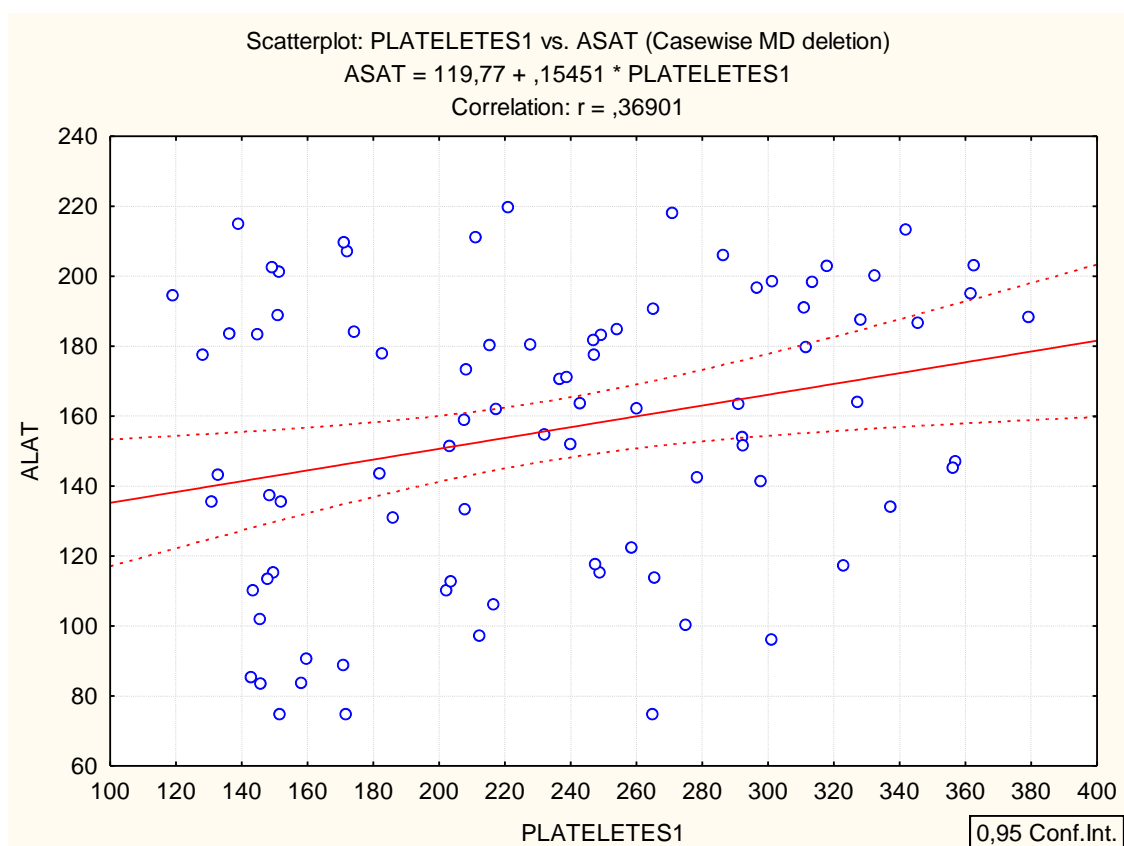


Рисунок 4.8 - Кореляційний зв'язок між рівнем АЛАТ та рівнем тромбоцитів у хворих на ХГВ

Натомість, при регресійному аналізі виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем АЛАТ та рівнем тромбоцитів у хворих на HBeAg(+) хронічний гепатит В ($r=0,37$, $p<0,05$, рис. 4.8).

При вивченні рівня С-реактивного протеїну, більш високі значення біомаркери виявлялися в групі з HBeAg(+) ХГВ в порівнянні з HBeAg(-)варіанті ХГВ($5,33\pm 1,67$ проти $3,82\pm 1,12$ мг/мл, $p<0,05$), рис. 4.9.

Також, при проведенні регресійного аналізу встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем С-реактивного протеїну та вмістом АЛАТ ($r=0,28$, $p<0,05$, рис. 4.10).

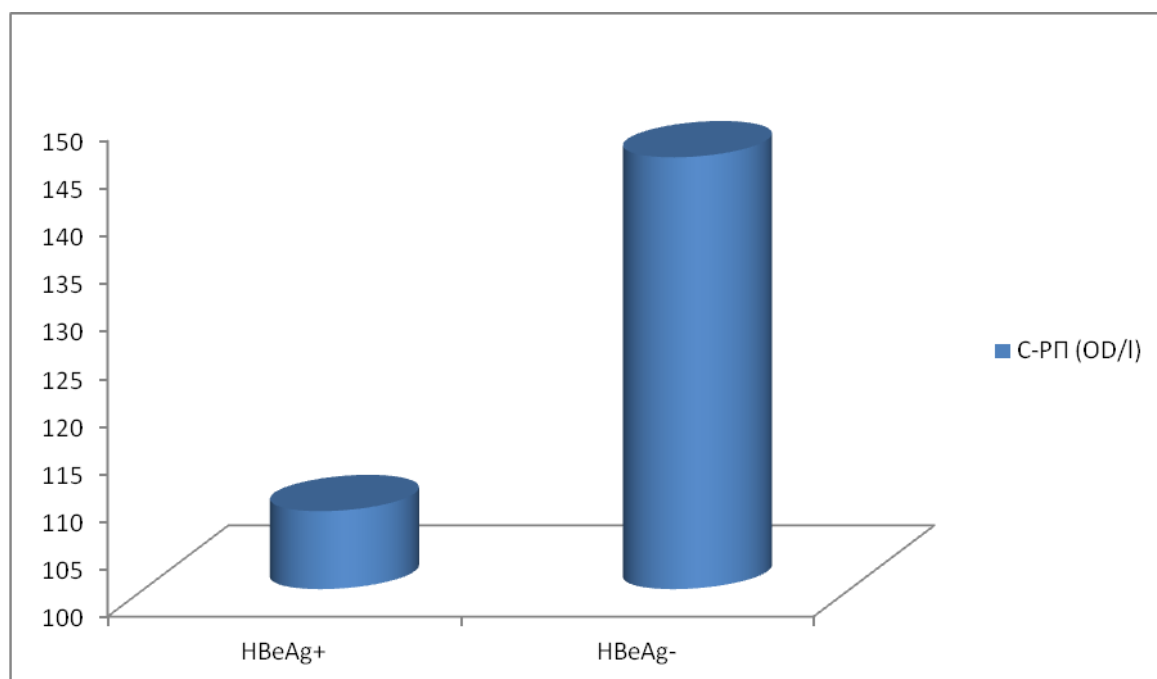


Рисунок 4.9 - Рівень С-реактивного протеїну при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах ХГВ

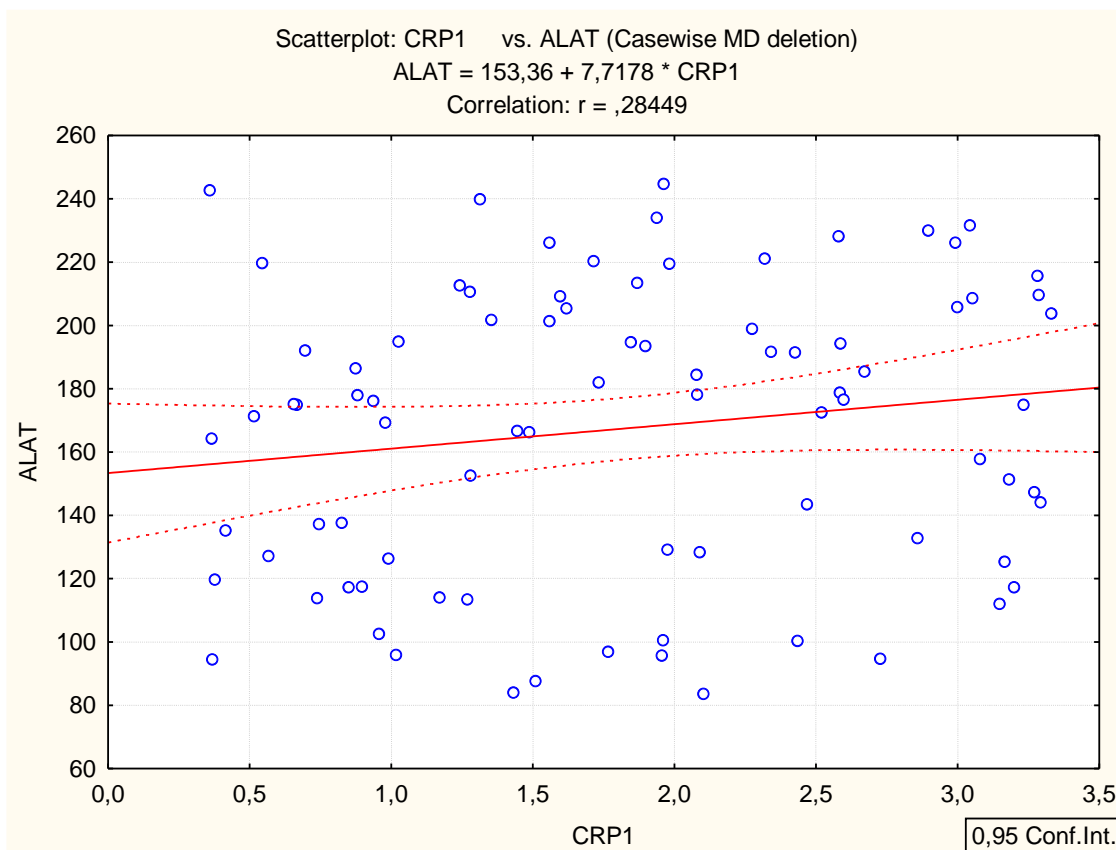


Рисунок 4.10 - Кореляційний зв'язок між рівнем АЛАТ та рівнем С-реактивного протеїну у хворих на хронічний ХГВ

В той же час, за даними неінвазивного фібротесту, що базувався на оцінці важкості фіброзу за системою METAVIR (від F1 до F4, рис. 4.11), було встановлено більшу частоту хворих зі стадіями F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg-негативним варіантом перебігу ХГВ, табл. 4.5

Розподіл пацієнтів за вираженістю фіброзу при неінвазивному фібротесті наведено на рис. 4.11. Таким чином, частота F1 становила 31,7% (38 чол.), частота F2 – 45% (54 чол.), F3 – 20,8% (25 чол.), F4 – 2,5% (3 чол.).

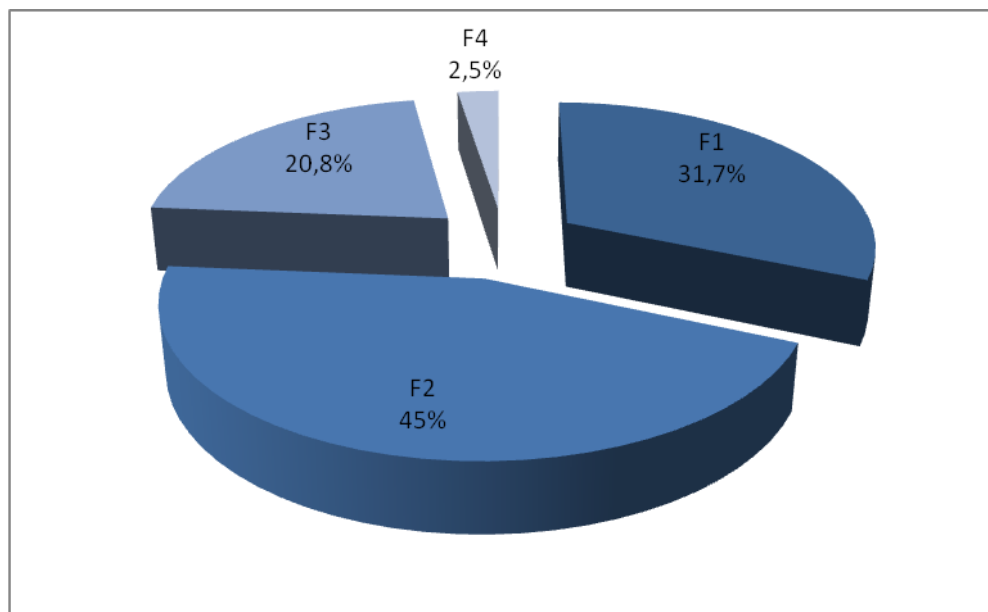


Рисунок 4.11 - Розподіл пацієнтів за вираженістю фіброзу при неінвазивному фібротесті

З 228 хворих, що мали F3-F4 стадії фіброзу, 25 хворих мали HBeAg(-) варіант перебігу ХГВ. Тому, надалі ми провели оцінку вірогідності розвитку фіброзу у пацієнтів з HBeAg(-)варіантом перебігу ХГВ, табл. 4.5

Таблиця 4.5 - Ризик розвитку фіброзу за даними неінвазивного фібротесту у пацієнтів з HBeAg+ та HBeAg- варіанту ХГВ

Тип перебігу	AR,%	RR[CI, 95%]	OR[CI, 95%]
HBeAg(-)	27,0	2,36 [0,87-7,19]	2,86 [1,0-10,4]
HBeAg(+)	12,0		

Було доведено підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанту перебігу хронічного гепатиту В, що підтверджувалось вірогідним показником odds ratio (2,86 [1,0-10,4]).

Таким чином, в розділі 4.2. розглянуто клініко-лабораторні особливості HBe Ag(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного вірусного гепатиту В, співвідношення яких серед хворих, що зверталися в Миколаївську обласну інфекційну лікарню, становило 22,0% до 78,0%.

Вік HBeAg-позитивних пацієнтів був вищим, ніж HBeAg-негативних та співвідносився як 39,4±4,2 та 35,6±4,8 років ($p < 0,05$).

Кількість чоловіків і жінок при HBeAg(+) варіанті співвідносились як 76,9% до 23,1%, при HBeAg(-) типі 64,0% до 36,0%.

Вірогідної різниці за частотою клінічних синдромів між HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним варіантом хронічного вірусного гепатиту В виявлено не було, проте такі синдроми як гепатомегалія, спленомегалія, жовтяниця та артралгія дещо частіше зустрічались при HBeAg-позитивному варіанті ХГВ.

Лабораторними особливостями HBeAg-негативного варіанта ХГВ можна вважати більш високі показники аланінамінотрансферази порівняно з HBeAg(+) варіантом ($145,4 \pm 28,2$ та $118,2 \pm 23,8$ Од/л).

При HBeAg(+) варіанті ХГВ спостерігалися більш низькі показники гемоглобіну ($p < 0,05$), еритроцитів ($p < 0,05$) та тромбоцитів ($p < 0,05$), більш високий лейкоцитоз ($p < 0,05$) та лімфоцитоз ($p < 0,05$). Проте, в цілому, гематологічні параметри не виходили за межі референсних значень.

Більш високі значення С-реактивного протеїну виявлялися в групі з HBeAg(+) варіанті ХГВ ($5,33 \pm 1,67$ проти $3,82 \pm 1,12$ мг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено суттєве збільшення рівня ДНК ВГВ при HBeAg(+) варіанті ($25,9 \cdot 10^5$ ДНК-копій проти $7,7 \cdot 10^4$ ДНК-копій). Відносно кількісного рівня HBsAg різниці в групах не виявлено ($11,8 \cdot 10^3$ проти $9,4 \cdot 10^3$). Проте, кількісний вміст HBsAg при хронічному вірусному гепатиті В асоціювався з більшою тривалістю захворювання ($r = 0,24$, $p < 0,05$) та більш низьким рівнем лімфоцитів ($r = -0,28$, $p < 0,05$).

Більш високі значення С-реактивного протеїну виявлялися в групі з HBeAg(+) варіантом ХГВ ($5,33 \pm 1,67$ проти $3,82 \pm 1,12$ мг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено ряд вірогідних взаємозв'язків між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АлАТ - $r = -0,25$ ($p < 0,05$), АсАТ - $r = -0,31$ ($p < 0,05$)), прямий зв'язок між рівнем АлАТ та тривалістю захворювання ($r = 0,28$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r = 0,37$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Встановлено прямий зв'язок між кількістю ДНК-копій та лімфоцитозом ($r = 0,28$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

За даними неінвазивного фібротесту, що базувався на оцінці важкості фіброзу за системою METAVIR, встановлено більшу частоту хворих зі стадіями F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg-негативним варіантом перебігу ХГВ. Доведено підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанті перебігу хронічного гепатиту В, що підтверджувалось вірогідним показником odds ratio (2,86 [1,0-10,4]).

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1.Козишкурт О.В. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних вражень печінки / О.В. Козишкурт, К.А. Талалаєв, М.І. Голубятников, В.В. Бабієнко, А.І. Савчук, Н.В. Єрмеєва, І.В. Пашков // «Вісник Морської медицини». – №3(80), 2018.–С.45-56. *(Дисертант здійснив підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів досліджень у Миколаївській області, прийняв участь підготовки статті до друку*

2.Аналіз роботи Миколаївського обласного гепатологічного центру за період дії Державної цільової програми з лікування вірусних гепатитів / І.В. Пашков // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року м. Київ. – 2016. – С. 96-98.

РОЗДІЛ 5

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

5.1. Ефективність лікування хворих з хронічним гепатитом В та застосування різних варіантів противірусної терапії.

За статистикою, близько 350 млн людей інфіковані вірусом гепатиту В (Hepatitis B virus - HBV), причому ризик формування цирозу печінки у осіб з хронічним гепатитом В (ХГВ) становить від 15 до 40% [39].

В той же час, завдяки науковим досягненням останніх десятиліть вдалося значно розширити уявлення про патогенез хронічного гепатиту В, що надало можливість розробити ефективні методи діагностики захворювання, визначити основні терапевтичні напрямки в лікуванні та значно поліпшити прогноз [110, 138, 178]. На сьогодні в усьому світі триває розробка нових груп лікарських препаратів, що дозволяють досягти високої ефективності противірусної терапії гепатиту В і перевести його в розряд захворювань, що виліковуються [32]. Сучасна противірусна терапія ХГВ ґрунтується на використанні препаратів інтерферону (ІФН) (ІФН- α 2а і ІФН- α 2b, пегілірованого ІФН - ПегІФН- α 2а і - α 2b) і нуклеозидних/нуклеотидних аналогів (НА) - ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудін, тенофовір [245, 267].

В той же час, актуальним питанням залишається вивчення ефективності лікування різних варіантів гепатиту В, безпосередніх та віддалених результатів терапії. Тому наступним завданням дисертаційного дослідження було дослідити ефективність лікування хворих з хронічним гепатитом В за застосування препаратів різних варіантів противірусної терапії.

Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування за державною програмою. Монотерапія пегільованим інтерфероном- α -2а (ПІФН- α -2а) 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Нуклеотидний аналог Тенофовір (300 мг на добу) в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%) впродовж 54 тижнів. Нуклеозидний аналог ламівудин (Зеффікс) отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%) 54 тижні. Комбіновану терапію пегільованим

інтерфероном- α -2а та ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%)-48тижнів. Прийом препаратів здійснювався незалежно від прийому їжі. Пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні та спостерігалися впродовж року.

Ефективність протівірусної терапії оцінювалась відповідно до міжнародних критеріїв. Моніторинг полягав в оцінці загального стану, показників загальноклінічного, біохімічного, вірусологічного дослідження крові та здійснювався на 0-му, 24-му, 48-52-му тижнях лікування для пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією, а також через 4, 12 та 24 тижні після завершення терапії.

За віком, тривалістю захворювання, а також ІМТ розподілом вірогідної різниці між групами встановлено не було, табл. 5.1.

Таблиця 5.1 -Вихідні дані пацієнтів (вік, тривалість захворювання, ІМТ) в групах лікування.

Характеристика пацієнтів	Група 1 Ламівудин (n=28)	Група 2 Тенофовір (n=34)	Група 3 Пег- Інтерферон- α -2а (n=32)	Група 4 Комбінована терапія (n=26)	p
Вік, років	42,2 \pm 14,5	39,8 \pm 12,9	39,6 \pm 11,0	40,2 \pm 9,1	>0,05
Тривалість інфікування, років	4,5 \pm 2,7	3,9 \pm 2,1	4,7 \pm 2,89	4,2 \pm 2,91	>0,05
ІМТ	24,3 \pm 4,34	24,1 \pm 4,07	24,2 \pm 3,71	24,7 \pm 4,12	>0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм Фішера для дисперсійного аналізу.

Рівень АЛАТ (Од/л) вихідний, а також в динаміці при різних варіантах протівірусної терапії наведений на рисунку 5.1.

В усіх групах хворих, що отримували протівірусну терапію, було встановлено зниження рівня АЛАТ через 24 та 52 тижні протівірусної терапії. Зокрема, в групі ламівудину на 24 тижні вміст АЛАТ знижувався в 2,39 разів – з

176,5±48,5 до 52,0±15,1 ($p<0,05$) та до 37,5±12,4 Од/л через 52 тижні (на 38,7% порівняно з терміном 6 міс., $p_1<0,05$), рис. 5.1.

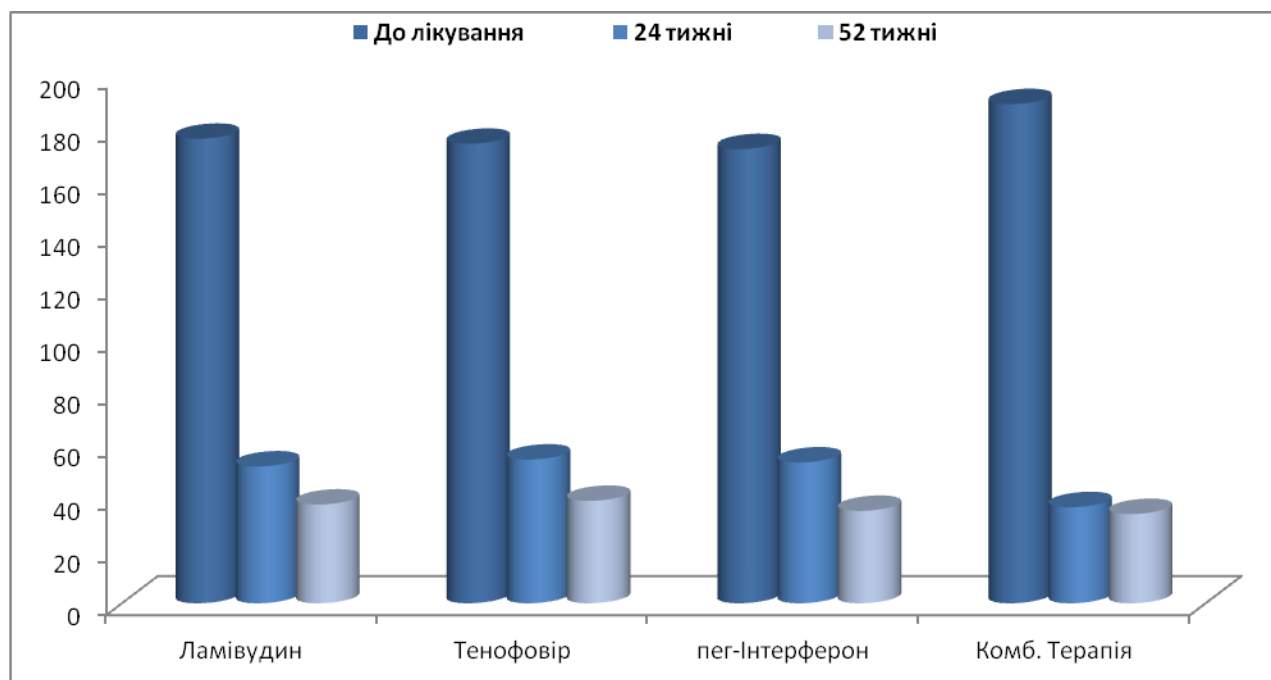


Рисунок 5.1 - Рівень аланінамінотрансферази (Од/л) при хронічному гепатиті В в динаміці при різних варіантах протівірусної терапії

В групі тенофовіру вихідний рівень АЛАТ знижувався з 174,6±48,8 до 54,6±23,0 Од/л через 24 тижні (2,2 разів, $p<0,05$), досягаючи 38,8±18,9 Од/л на 52 тижні (на 40,7% відносно 24 тижнів, $p_1<0,05$). При застосуванні пег-інтерферону- α -2а вміст АЛАТ знижувався в 3,3 разів до 24 тижня (з 172,6±52,3 до 53,5±18,4 Од/л, $p<0,05$) та додатково на 52,4% в кінці року проспективного спостереження (до 35,1±17,5 Од/л), порівняно з 24 тижнями ($p_1<0,05$). Таким чином, аналізуючи середній рівень АЛАТ перед початком лікування, через 24 та 52 тижні, різниці між групами монотерапії встановлено не було. Натомість, найбільш ефективною за середнім рівнем АЛАТ, на нашу думку, була комбінована терапія із включенням пег-інтерферону- α -2а та ламівудину, тому що в цій групі значне зниження (5,2 разів) та нормалізація рівня АЛАТ відбувалась, фактично, вже через 24 тижні (36,4±14,3 Од/л, $p<0,05$) при вихідному рівні ферменту 189,7±46,5 Од/л та зберігаючись на рівні 33,9±12,2 Од/л до кінця контрольованого періоду спостереження.

Динаміка нормалізації рівня печінкових трансаміназ АЛАТ (<30 Од/л) в сироватці крові у хворих з хронічним гепатитом В впродовж контрольованого

періоду спостереження при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами наведена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 - Динаміка нормалізації печінкових трансаміназ (АЛАТ<30 Од/л) впродовж періоду спостереження хворих з хронічним гепатитом В

	Ламівудин (n=28)		Тенофовір (n=34)		Пег-Інтерферон ПІФН- α -2а (n=32)		Комбінов. терапія (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вихідний	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4 тижні	11	39,2	10	29,4	11	37,9	12	46,1
12 тижнів	15	53,6	14	41,2	14	43,8	15	57,7
24 тижні	18	64,3	23	67,6	24	75,0	23	88,4
48-52 тижнів	18	64,3	27	79,4	27	84,3	24	92,3

При лікуванні ламівудином на 4 тижні спостереження нормалізацію рівня АЛАТ виявлено у 11 пацієнтів (39,2%), що було на 9,8% більше, ніж при терапії тенофовіром (29,4%) та практично не відрізнялось від результатів терапії пег-інтерфероном- α -2а (37,9%), проте було на 6,9% менше, ніж при комбінованому лікуванні (46,1%). Перевагу ламівудину перед тенофовіром та пег-інтерфероном- α -2а щодо нормалізації АЛАТ встановлено також на 12 тижні противірусної терапії – 53,6% проти 45,1% та 43,8%. Проте, при комбінованій противірусній терапії на 12 тижні нормалізацію рівня АЛАТ досягнуто у 57,7% хворих, табл. 5.2.

З 6-го місяця контрольованого спостереження число хворих з нормальним рівнем АЛАТ зростало до 64,3% в групі ламівудину, до 67,6% за застосування тенофовіру, до 75,0% - за призначення пег-інтерферону- α -2а, і досягало 88,4% при комбінованій терапії. Таким чином, через 24 тижні противірусної терапії найбільш ефективним при монотерапії хронічного гепатиту В відносно АЛАТ було призначення пег-інтерферону- α -2а

(ефективність 75,0%), а також комбінація пег-інтерферону- α -2а з ламівудином (ефективність 88,4%), табл. 5.2.

Через 48-52 тижнів противірусної терапії хронічного гепатиту В найбільшою ефективністю відносно нормалізації рівня АЛАТ характеризувалась монотерапія пег-інтерфероном- α -2а (84,3%) та комбінованої терапії (92,3%). Ефективність тенофовіру відносно нормалізації АЛАТ сягала 79,4%, проте ефективність ламівудину через 6 та 12 місяців відносно рівня АЛАТ не відрізнялась (64,3%). Аналізуючи показники загального аналізу крові в групах противірусної терапії при хронічному гепатиті В до лікування та через 54 тижні, було встановлено, що кількісний вміст гемоглобіну (г/л) та еритроцитів (Г/л), відсотковий вміст лімфоцитів (%), а також швидкість осідання еритроцитів (мм/год) не змінювались в жодній з груп противірусної терапії ($p > 0,05$), табл. 5.3. Проте, виявлено зменшення кількісного вмісту лейкоцитів (Т/л) в групах, де застосовувався ламівудин ($p < 0,05$) і тенофовір ($p < 0,05$), а також комбінована терапія із включенням пег-інтерферону - α -2а та ламівудину ($p < 0,05$), табл. 5.3.

Окрім того, на фоні всіх варіантів противірусної терапії хронічного гепатиту В встановлено зменшення рівня тромбоцитів на 48-52 тижнях лікування порівняно з вихідним рівнем, табл. 5.3.

Також слід зазначити наявність вірогідних змін біомаркера запалення та білка гострої фази – С реактивного протеїну при співставленні вихідного рівня та в результаті противірусної терапії в усіх групах противірусної терапії: ламівудину (з $1,76 \pm 0,89$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л), тенофовіру (з $1,89 \pm 0,62$ до $1,22 \pm 0,44$ мг/л), пег-інтерферону- α -2а (з $1,86 \pm 0,56$ до $1,21 \pm 0,44$ мг/л), комбінованої терапії пег-інтерфероном - α -2а та ламівудином (з $1,80 \pm 0,54$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л), $p < 0,05$, рис. 5.2.

Окрім динаміки С-реактивного протеїну, важливим показником імунологічної відповіді є вміст HBsAg в динаміці лікування. В нашій роботі вміст HBsAg аналізувався перед початком лікування, через 3, 6 та 12 місяців на фоні застосування противірусної терапії.

Зокрема, дані відносно динаміки HBsAg при різних схемах наведені в таблиці 5.4.

Встановлено зниження рівня вже HBsAg через 3 місяці терапії в усіх групах та зниження вдвічі через 6 місяців. Слід зазначити найкращу ефективність протівірусної терапії тенофовіром, а також комбінованої терапії.

Таблиця 5.3 - Середні показники загального аналізу крові до початку противірусної терапії та через 54 тижні при різних схемах лікування у хворих на хронічний гепатит В

	Ламівудин (n=28)		Тенофовір (n=34)		Пег-інтерферон- α -2а (n=32)		Комбінована терапія (n=26)	
	До	48-54 т.	До	48-54 т.	До	48-54 т.	До	48-54 т.
Гемоглобін, Г/л	132,4 \pm 13,3	130,5 \pm 16,9	132,4 \pm 12,6	132,8 \pm 16,1	134,7 \pm 13,8	131,4 \pm 16,7	133,2 \pm 13,9	130,4 \pm 17,4
Еритроцити, Г/л	4,58 \pm 0,61	4,35 \pm 1,12	5,73 \pm 2,41	4,43 \pm 2,79	5,60 \pm 3,74	4,33 \pm 2,76	4,57 \pm 0,56	4,29 \pm 0,81
Лейкоцити, Т/л	6,11 \pm 1,36	4,34 \pm 1,42*	5,98 \pm 1,45	3,98 \pm 1,49*	5,99 \pm 3,46	4,82 \pm 2,92	6,24 \pm 1,33	3,99 \pm 1,44*
Лімфоцити, %	34,0 \pm 11,9	35,8 \pm 9,78	34,8 \pm 12,4	36,2 \pm 10,4	33,7 \pm 11,4	35,9 \pm 10,0	33,0 \pm 11,3	35,1 \pm 9,51
Тромбоцити, Т/л	224,5 \pm 69,4	175,8 \pm 71,1*	224,9 \pm 68,8	170,7 \pm 71,2*	223,9 \pm 71,4	163,9 \pm 66,3*	227,9 \pm 71,1	176,5 \pm 71,8*
ШОЕ, мм	12,6 \pm 8,05	11,2 \pm 7,52	12,6 \pm 8,15	11,4 \pm 7,39	11,6 \pm 7,75	10,3 \pm 7,21	12,1 \pm 7,55	10,9 \pm 7,16

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці спостереження за критерієм Ст'юдента двостороннім ($p < 0,05$).

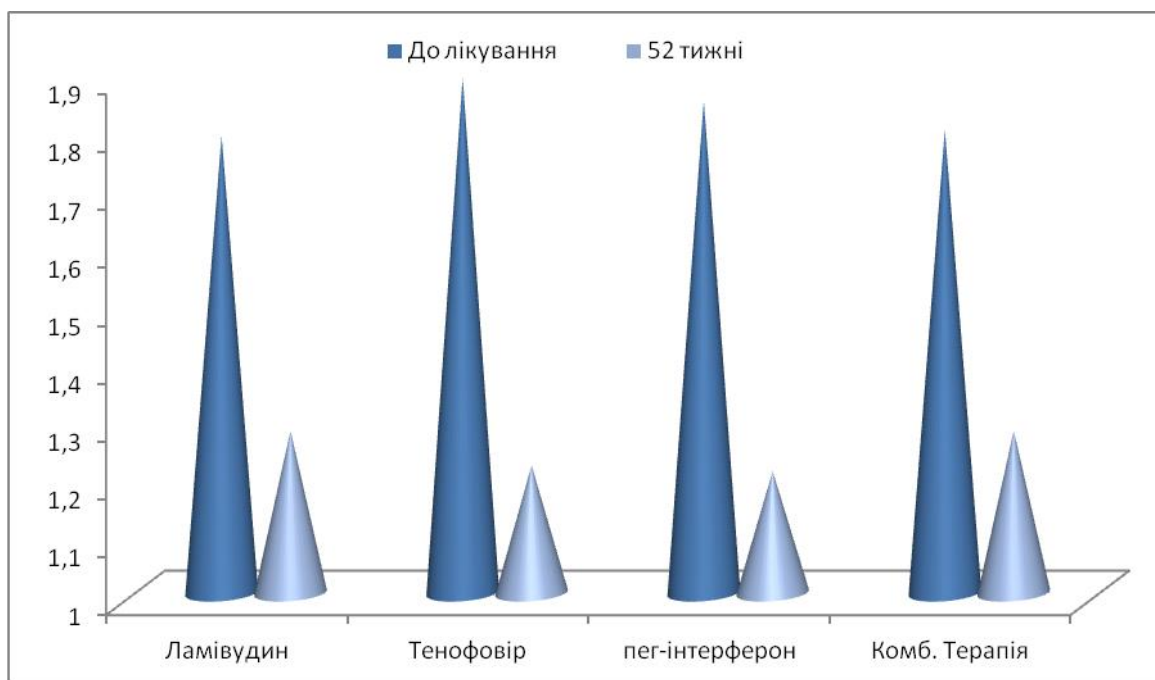


Рисунок 5.2 - Рівень С-реактивного протеїну при хронічному гепатиті В в динаміці при різних схемах противірусної терапії

Таблиця 5.4 - Динаміка вмісту HBsAg у хворих з хронічним гепатитом В при різних схемах противірусної терапії

Вид противірусної терапії	Вихідний рівень HBsAg	HBsAg через 3 місяці	HBsAg через 6 місяців	HBsAg через 12 місяців
Ламівудин (n=28)	14333±6717	8433±3407*	4030±2205**	3955±2318***
Тенофовір (n=34)	14243±6231	7813±3356*	3984±2114**	3784±2252***
Пег-інтерферон α-2а (n=32)	13801±6574	7943±3407*	4082±2226**	3715±2149***
Комбінована терапія (n=26)	14669±6774	8328±3453*	3952±2134**	3815±2325

Примітка:

- * - вірогідність різниці показників між вихідним рівнем HBsAg та рівнем HBsAg через 3 місяці противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p < 0,05$);
- ** - вірогідність різниці показників між рівнем HBsAg через 3 місяці та 6 місяців противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p_1 < 0,05$);
- *** - вірогідність різниці показників між рівнем HBsAg через 6 та 12 місяців противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p_2 < 0,05$).

Головним завданням при лікуванні хворих з хронічною формою HBV-інфекції було досягнути стійкої вірусологічної відповіді, що асоціюється зі стійкою ремісією захворювання і поліпшенням показників виживаності [32, 278]. При цьому, важливим є збереження результату через 12 або 24 тижні після завершення противірусної терапії. Стійка вірусологічна відповідь зазвичай поєднується з нормалізацією активності ферментів печінки і поліпшенням або зникненням в ній запальних процесів і стабілізацією фіброзу у пацієнтів без цирозу [40].

Тому більш специфічним критерієм у хворих на хронічний вірусний гепатит В є ступінь вірусологічної відповіді на лікування, що і було наступною задачею роботи.

Динаміка вмісту ДНК-копій/мл у хворих з хронічним вірусним гепатитом В при різних схемах противірусної терапії наведена в таблиці 5.5.

Звертає увагу ефективність схеми з ламівудином за рівнем реплікації вірусу через 3 місяці противірусної терапії, а також ефективність комбінованої терапії з пег-інтерфероном α -2а та ламівудином.

Таблиця 5.5 - Динаміка вмісту ДНК-копій/мл у хворих з хронічним вірусним гепатитом В при різних схемах противірусної терапії

Вид противірусної терапії	Вихідний рівень ДНК-копій/мл	Рівень ДНК-копій/мл 3 міс.	Рівень ДНК-копій/мл 6 міс.	Рівень ДНК-копій/мл 12 міс.
Ламівудин (n=28)	1813940±10829	9413±6651*	428±350**	138±40***

Тенофовір (n=34)	2022013±105930	1259198±111793*	426±331**	142±38***
Пег- інтерферон α- 2а (n=32)	2016041±1228243	2222816±146819*	48672±4390**	693±494***
Комбінована терапія (n=26)	79938±25083	9710±9506*	475±356**	162±45***

Примітка: * - вірогідність різниці показників між вихідним рівнем ДНК-копій/мл та рівнем ДНК-копій/мл через 3 місяці противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p < 0,05$); ** - вірогідність різниці показників між рівнем ДНК-копій/мл через 3 місяці та 6 місяців противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p_1 < 0,05$); *** - вірогідність різниці показників між рівнем ДНК-копій/мл через 6 та 12 місяців противірусної терапії за критерієм Вілкоксона ($p_2 < 0,05$).

При застосуванні тенофовіру нормалізації рівня ДНК вдалося досягти через 6 місяців терапії, в схемі з пег-інтерфероном-α-2а – через 12 місяців, таблиця 5.5.

5.2. Побічні ефекти протівірусних препаратів.

Окремим завданням роботи була оцінка побічних дій протівірусної терапії (гематологічного та грипоподібного синдромів, артралгії, міалгії, загострення хронічного панкреатиту, депресивного синдрому, зниження лібідо та шкірних проявів, зокрема алопеції).

Побічні явища при протівірусній терапії виникали у більшості пацієнтів та наведені в таблиці 5.6. В основному, хворі скаржилися на погіршення самопочуття у вигляді грипоподібного синдрому (від 3,7% на тлі ламівудину, до 62,5% на фоні пег-інтерферону- α -2а), артралгії (від 2,9 до 53,8%), міалгії (від 5,9%-тенофовір до 38,5%-при комбінованій терапії), загострення панкреатиту (від 23,1 до 29,4%), симптомів з боку центральної нервової системи (депресії, безсоння, головного болю - від 10,7 до 34,6%), зниження ваги (від 0,0% - тенофовір до 61,5% - комбінована терапія), шкірних висипань від 9,4% до 15,4%), цитопенічного синдрому (від 0,0% на тлі тенофовіру, до 75,0% - за застосування пег-інтерферону- α -2а), табл. 5.6.

Таблиця 5.6 - Побічні ефекти протівірусної терапії при різних схемах лікування

Побічні ефекти при різних схемах лікування ХГВ	Ламівудин (n=28)		Тенофовір (n=34)		пег-інтерферон α -2а (n=32)		Комбінов. терапія (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Грипоподібний синдром/симптоми застуди та/або кашель	1	3,7	0	0,0	20	62,5	16	61,5
Артралгія/осалгія	2	7,1	1	2,9	16	50,0	14	53,8
Міалгія	2	7,1	2	5,9	10	31,3	10	38,5
Загострення панкреатиту/діарея/нудота	7	25,0	5	14,7	8	25,0	6	23,1
Симптоми зі сторони	3	10,7	5	14,7	11	34,4	9	34,6

ЦНС (депресія, безсоння, головний біль)								
Цитопенія	2	7,1	0	0,0	24	75,0	18	69,2
Зниження ваги	5	17,9	0	0,0	18	56,3	16	61,5
Шкірні висипання	1	3,6	0	0,0	3	9,4	4	15,4

За оцінки ризику побічних дій при застосуванні протівірусної терапії з ламівудином проти пег-інтерферону- α -2а (табл. 5.7) було проаналізовано абсолютний ризик (AR, %), відносний ризик з 95% довірчим інтервалом (RR [CI%95]) та шанси побічних ефектів (OR [CI%95]). На тлі пег-інтерферону- α -2а грипоподібний синдром реєструвався на 59,3% частіше, артралгія – на 42,9%, міалгія – на 23,8% частіше, цитопенічний синдром - на 67,9%, $p < 0,05$. Окрім того, на фоні застосування пег-інтерферону- α -2а більш часто пацієнти вказували на зниження ваги ($p < 0,05$) та появу шкірних висипань за типом кропив'янки, табл. 5.7.

Таблиця 5.7 - Співставлення ризику побічних дій при застосуванні протівірусної терапії з ламівудином проти пег-інтерферону α -2а

	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
Грипоподібний синдром/симптоми застуди та/або кашель			
Ламівудин	3,7	0,06	0,02
ПФН- α -2а	63,0	[0,008-0,39] $p < 0,05$	[0,28-2,25] $p < 0,05$
Артралгія/осалгія			
Ламівудин	7,1	0,14	0,08
ПФН- α -2а	50,0	[0,04-0,57] $p < 0,05$	[0,02-0,38] $p < 0,05$
Міалгія			
Ламівудин	7,2	0,23	0,17
ПФН- α -2а	31,0	[0,05-0,96] $p < 0,05$	[0,03-0,86] $p < 0,05$
Загострення панкреатиту/діарея/нудота			

Ламівудин	25,0	1,0	1,0
ПФН- α -2a	25,0	[0,41-2,41] p<0,05	[0,31-3,23] p<0,05
Симптоми зі сторони ЦНС (депресія, безсоння, головний біль)			
Ламівудин	10,7	0,31	0,23
ПФН- α -2a	34,4	[0,09-1,0] p<0,05	[0,06-0,93] p<0,05
Цитопенія			
Ламівудин	7,1	0,10	0,03
ПФН- α -2a	75,0	[0,025-0,37] p<0,05	[0,005-0,13] p<0,05
Зниження ваги			
Ламівудин	14,9	0,32	0,17
ПФН- α -2a	56,3	[0,14-0,74] p<0,05	[0,05-0,55] p<0,05
Шкірні висипання			
Ламівудин	3,6	0,38	0,36
ПФН- α -2a	9,4	[0,04-3,46] p<0,05	[0,04-3,66] p<0,05

При співставленні ризику побічних дій на фоні тенофовіру та пег-інтерферону- α -2a, частота грипоподібного синдрому, артралгії, міалгії, алопеції, цитопенічного синдрому були отримані результати, що наведені в табл. 5.8. За призначення тенофовіру проти призначення пег-інтерферону- α -2a не було зареєстровано таких побічних дій, як грипоподібний синдром (0,0 проти 63,0, RR - 0,03 [0,01-0,33], OR - 0,02 [0,002-0,15], p<0,05), цитопенія (0,0 проти 75,0%, RR - 0,04 [0,006-0,27], OR - 0,01 [0,001-0,086], p<0,05), зниження ваги (0,0% проти 56,0%, RR - 0,05 [0,007-0,37], OR - 0,02 [0,003-0,19], p<0,05) та шкірних висипань (0,0% проти 9,4%), табл. 5.8.

Осалгія при прийомі тенофовіру зустрічалась в поодиноких випадках (2,9%), на відміну від артралгії (50,0%) в разі призначення пег-інтерферону- α -2a

(RR - 0,06 [0,008-0,42], OR - 0,03 [0,004-0,25], $p < 0,05$), міалгія, відповідно – в 5,9% та 31,3% (RR - 0,19 [0,04-0,79], OR - 0,14 [0,03-0,69], $p < 0,05$). І, якщо зі сторони центральної нервової системи, прийом тенофовіру супроводжувався, в ряді випадків, головним болем (14,7%), то за призначення пег-інтерферону- α -2а відмічалися випадки депресії та безсоння (34,0%, RR - 0,43 [0,17-1,0], OR - 0,33 [0,09-1,0], $p < 0,05$), табл. 5.8.

Таблиця 5.8 - Співставлення ризику побічних дій при застосуванні протівірусної терапії з тенофовіром проти пег-інтерферону- α -2а

	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
Грипоподібний синдром/симптоми застуди та/або кашель			
Тенофовір	0,0	0,03	0,02
ПФН- α -2а	63,0	[0,01-0,33] $p < 0,05$	[0,002-0,15] $p < 0,05$
Артралгія/осалгія			
Тенофовір	2,9	0,06	0,03
ПФН- α -2а	50,0	[0,008-0,42] $p < 0,05$	[0,004-0,25] $p < 0,05$
Міалгія			
Тенофовір	5,9	0,19	0,14
ПФН- α -2а	31,3	[0,04-0,79] $p < 0,05$	[0,03-0,69] $p < 0,05$
Загострення панкреатиту/діарея/нудота			
Тенофовір	14,7	0,59	0,52
ПФН- α -2а	25,0	[0,21-1,61]	[0,15-1,79]
Симптоми зі сторони ЦНС (депресія, безсоння, головний біль)			
Тенофовір	14,7	0,43	0,33
ПФН- α -2а	34,0	[0,17-1,0] $p < 0,05$	[0,09-1,0] $p < 0,05$
Цитопенія			
Тенофовір	0,0	0,04	0,01

ПФН- α -2a	75,0	[0,006-0,27] p<0,05	[0,001-0,086] p<0,05
Зниження ваги			
Тенофовір	0,0	0,05	0,02
ПФН- α -2a	56,0	[0,007-0,37] p<0,05	[0,003-0,19] p<0,05
Шкірні висипання			
Тенофовір	0,0	0,31	0,29
ПФН- α -2a	9,4	[0,03-2,86]	[0,03-2,97]

При застосуванні комбінованої терапії проти монотерапії ламівудином спостерігався додатний ризик побічних ефектів (грипоподібного синдрому на 58,9% (p<0,05), артралгій та осталгій - на 47,0% (p<0,05), міалгії на 31,0% (p<0,05), випадків зниження настрою, безсоння, головного болю - на 24,0% (p<0,05), цитопенії на 61,9% (p<0,05), на 44,0% - зниження ваги (p<0,05)). Абсолютний та відносний ризик, а також шанси грипоподібного синдрому та цитопенії були значно меншими при монотерапії ламівудином, ніж в групі комбінованої терапії, табл. 5.9.

Таблиця 5.9 - Співставлення ризику побічних дій при застосуванні противірусної терапії з ламівудином проти комбінованої терапії (ламівудин+пег-інтерферон- α -2a)

	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
Грипоподібний синдром/симптоми застуди та/або кашель			
Ламівудин	3,7	0,06	0,02
Комбінована терапія	61,5	[0,008-0,41] p<0,05	[0,003-0,19] p<0,05
Артралгія/осалгія			
Ламівудин	7,0	0,13	0,07
Комбінована терапія	54,0	[0,03-0,53] p<0,05	[0,01-0,34] p<0,05
Міалгія			

Ламівудин	7,0	0,19	0,12
Комбінована терапія	38,0	[0,04-0,77] p<0,05	[0,02-0,63] p<0,05
Загострення панкреатиту/діарея/нудота			
Ламівудин	25,0	1,08	1,11
Комбінована терапія	23,0	[0,42-2,81]	[0,32-3,88]
Симптоми зі сторони ЦНС (депресія, безсоння, головний біль)			
Ламівудин	11,0	0,31	0,23
Комбінована терапія	35,0	[0,09-1,0]	[0,05-0,96]
Цитопенія			
Ламівудин	7,1	0,1	0,03
Комбінована терапія	69,0	[0,03-0,40] p<0,05	[0,006-0,18] p<0,05
Зниження ваги			
Ламівудин	18,0	0,29	0,14
Комбінована терапія	62,0	[0,12-0,68] p<0,05	[0,04-0,47] p<0,05
Шкірні висипання			
Ламівудин	4,0	0,23	0,20
Комбінована терапія	15,0	[0,03-1,95]	[0,02-1,95]

Частота побічних ефектів при застосуванні противірусної терапії з пег-інтерфероном- α -2а проти комбінованої терапії (ламівудин+ пег-інтерфероном- α -2а) представлена в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10 - Співставлення ризику побічних дій при застосуванні противірусної терапії з пег-інтерфероном - α -2а проти комбінованої терапії (ламівудин+пег-інтерферон - α -2а)

	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
Грипоподібний синдром/симптоми застуди та/або кашель			
ПФН- α -2а	63,0	1,02 [0,68-1,52]	1,04 [0,36-3,03]
Комбінована терапія	62,0		
Артралгія/осалгія			
ПФН- α -2а	50,0	0,93 [0,56-1,53]	0,86 [0,30-2,42]
Комбінована терапія	54,0		
Міалгія			
ПФН- α -2а	31,0	0,92 [0,40-1,65]	0,89 [0,24-2,16]
Комбінована терапія	38,0		
Загострення панкреатиту/діарея/нудота			
ПФН- α -2а	25,0	1,08 [0,43-2,73]	1,11 [0,33-3,74]
Комбінована терапія	23,0		
Симптоми зі сторони ЦНС (депресія, безсоння, головний біль)			
ПФН- α -2а	34,4	1,07 [0,52-2,20]	1,11 [0,38-3,25]
Комбінована терапія	34,4		
Цитопенія			
ПФН- α -2а	75,0	1,0 [0,74-1,36]	1,0 [0,29-3,40]
Комбінована терапія	69,2		
Зниження ваги			
ПФН- α -2а	56,0	1,13 [0,708637701 1,786263137]	1,29 [0,480451175 3,441736455]
Комбінована терапія	50,0		
Шкірні висипання			

ПФН- α -2a	9,0	0,61 [0,15-2,48]	0,57 [0,12-2,81]
Комбінована терапія	15,0		

При монотерапії пег-інтерфероном- α -2a дещо більшою була частота загострення панкреатиту, депресивні стани, зниження ваги ($p > 0,05$). Проте, при комбінованій терапії незначно частіше виявлялись міалгія, артралгія, зниження лібідо та шкірні висипання ($p > 0,05$).

5.3. Предикт фактори відповіді на терапію хворих на хронічний гепатит В в залежності від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту, ступеню фіброзу та рівня віремії.

В останні роки значно розширилися уявлення про патогенез вірусного гепатиту В, удосконалюються і стрімко розвиваються можливості лікування HBV-інфекції. В той же час, досягти остаточного консенсусу в принципах терапії все ще складно.

На сьогодні вважається, що провідним завданням при лікуванні хворих на ХГВ є кліренс HBsAg, оскільки в ряді досліджень було встановлено, що елімінація HBsAg асоційована зі стійкою ремісією захворювання і поліпшенням показників виживаності [32, 278].

Також, досягнення стійкої вірусологічної відповіді означає відсутність ДНК вірусу, яка визначається методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в сироватці крові, після закінчення лікування.

В нашому дослідженні загальна тривалість періоду контрольованого спостереження складала 36-54 тижні (в середньому – $48,2 \pm 4,9$ тижнів). Всім хворим призначалась протівірусна терапія за державною програмою лікування вірусного гепатиту В [9, 10]. Обстеження проводились на початку, надалі - кожні 12 тижнів залежно від перебігу захворювання до 52 тижня.

Проводився аналіз вмісту прямого та непрямого білірубіну, печінкових амінотрансфераз, HBV ДНК через 3, 6, 12 місяців, оцінка стійкості вірусологічної відповіді (стійка, часткова, немає відповіді).

Абсолютна (AR, %) та відносна ефективність (RR[CI%95]), а також шанси (OR[CI%95]) відносно нормалізації рівня АлАТ при терапії ламівудином проти пег-інтерферону- α -2а у хворих з хронічним гепатитом В наведена в таблиці 5.11.

І, хоча, між препаратами не встановлено різниці, слід зазначити певну перевагу ламівудину до 6 місяців контрольованого спостереження (на 5,0% через 4 тижні та на 10,0% через 24 тижні). Натомість, на 24 тижні за рівнем

нормалізації АлАТ ефективність пег-інтерферону- α -2а була на 11,0% вищою, на 48-52 тижні – на 20,0% вищою в порівнянні з ламівудином, табл. 5.11.

Таблиця 5.11-Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при лікуванні ламівудином в порівнянні з пег-інтерфероном- α -2а у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
Ламівудин	39,0	1,14	1,24
ПФН- α -2а	34,0	[0,58-2,22] p>0,05	[0,43-3,54] p>0,05
12 тижнів			
Ламівудин	54,0	1,22	1,48
ПФН- α -2а	44,0	[0,73-2,07] p>0,05	[0,53-4,12] p>0,05
24 тижні			
Ламівудин	64,0	0,96	0,60
ПФН- α -2а	75,0	[0,61-1,21] p>0,05	[0,19-1,83] p>0,05
48-52 тижнів			
Ламівудин	64,0	0,76	0,33
ПФН- α -2а	84,0	[0,56-1,04] p>0,05	[0,10-1,14] p>0,05

Ефективність і шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при терапії нуклеотидними/нуклеозидними аналогами у хворих з хронічним гепатитом В залежали від періоду спостереження та наведені в таблиці 5.12.

Як бачимо, різниці між препаратами немає впродовж 6 місяців контрольованого спостереження, проте через 48-52 тижнів (1 рік) після початку лікування встановлено більш високу ефективність тенофовіру в порівнянні з ламівудином щодо рівня АлАТ, табл. 5.12.

Таблиця 5.12-Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
Ламівудин	39,0	1,22	1,36
Тенофовір	32,0	[0,61-2,42] p>0,05	[0,47-3,96] p>0,05
12 тижнів			
Ламівудин	54,0	1,19	1,40
Тенофовір	45,0	[0,71-1,99] p>0,05	[0,50-3,91] p>0,05
24 тижні			
Ламівудин	64,0	0,61	0,36
Тенофовір	74,0	[0,36-1,0] p<0,05	[0,20-1,91] p<0,05
48-52 тижнів			
Ламівудин	64,0	0,74	0,27
Тенофовір	87,0	[0,54-1,0] p<0,05	[0,07-0,98] p<0,05

Відповідно, через 24 тижні показники RR та OR були представлені як 0,61 [0,36-1,0] та 0,36 [0,12-1,0], через 48-52 тижні - 0,63 [0,40-0,98] та 0,30 [0,10-0,90], p<0,05.

Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня АлАТ при лікуванні ламівудином в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В наведені в таблиці 5.13.

На всіх етапах контрольованого спостереження ефективність комбінованої терапії відносно нормалізації рівня АлАТ була вірогідно вищою та становила на 4 тижні 46,0%, проти 39,0% (RR - 0,85 [0,46-1,58], OR - 0,75

[0,26-2,23]) на 12 тижнях – 58,0% проти 54,0% (RR - 0,93 [0,58-1,49], OR - 0,85 [0,29-2,48]). Тобто 3 місяців вірогідної різниці між схемами монотерапії ламівудином та комбінованої терапії за цим параметром не встановлено. З 6 місяця за рівнем нормалізації АлАТ комбінована терапія була на 24,0% більш ефективною, ніж монотерапія (88,0% проти 64,0%, RR - 0,73 [0,53-0,99], OR - 0,23 [0,06-0,98]). Ефективність комбінованої терапії за рівнем нормалізації АлАТ була стійкою та зберігалася до 48-52 тижня (92,0% проти 64,0%, RR - 0,70 [0,52-0,94], OR - 0,15 [0,03-0,77]), табл. 5.13.

Таблиця 5.13 - Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при лікуванні ламівудином в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
Ламівудин	39,0	0,85	0,75
Комбінована терапія	46,0	[0,46-1,58] p>0,05	[0,26-2,23] p>0,05
12 тижнів			
Ламівудин	54,0	0,93	0,85
Комбінована терапія	58,0	[0,58-1,49] p>0,05	[0,29-2,48] p>0,05
24 тижні			
Ламівудин	64,0	0,73	0,23
Комбінована терапія	88,0	[0,53-0,99] p<0,05	[0,06-0,98] p<0,05
48-52 тижнів			
Ламівудин	64,0	0,70	0,15
Комбінована терапія	92,0	[0,52-0,94] p<0,05	[0,03-0,77] p<0,05

Абсолютна та відносна ефективність та шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при лікуванні пег-інтерфероном- α -2а та комбінованої терапії наведені в таблиці 5.14.

Доведено, що між цими схемами немає вірогідної різниці на всіх контрольованих етапах впродовж 12 місяців проспективного спостереження, проте існує певна перевага комбінованої терапії (на 12,0% через 4 тижні, на 14,0% - через 12 тижнів, на 13,0% - через 6 місяців, на 8,0% - через 12), табл. 5.14.

Таблиця 5.14 - Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня АлАТ<30 Од/л при лікуванні пег-інтерфероном- α -2а в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
ПФН- α -2а	34,0	0,74	0,61
Комбінована терапія	46,0	[0,39-1,40] p>0,05	[0,21-1,77] p>0,05
12 тижнів			
ПФН- α -2а	44,0	0,76	0,57
Комбінована терапія	58,0	[0,45-1,27] p>0,05	[0,20-1,62] p>0,05
24 тижні			
ПФН- α -2а	75,0	0,85	0,39
Комбінована терапія	88,0	[0,66-1,08] p>0,05	[0,09-1,66] p>0,05
48-52 тижнів			
ПФН- α -2а	84,0	0,91	0,45
Комбінована терапія	92,0	[0,76-1,10] p>0,05	[0,08-2,54] p>0,05

Окрім вмісту АЛАТ, для оцінки ефективності противірусної терапії в нашій роботі використовувався більш суворий критерій – рівень реплікативної активності вірусу гепатиту В.

Стійкою вірусологічною відповіддю вважалося зниження реплікативної активності вірусу гепатиту В менш 2000 МО/мл на 24-й і 48-му тижнях терапії. Частковою вірусологічною відповіддю вважали зниження реплікації вірусу гепатиту В більш ніж в 10 разів від початкового рівня до 24-го тижня терапії. При стійкій вірусологічній відповіді передбачалося збереження реплікації вірусу гепатиту В не вище 2000 МО/мл до 24 тижнів спостереження після закінчення противірусної терапії.

Динаміка нормалізації титру ДНК (%) в сироватці крові при різних схемах лікування наведена в таблиці 5.15. За критерій прийнято частоту стійкої вірусологічної відповіді при рівні ДНК HBV <300 копій/мл.

Таблиця 5.15 - Частота стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) впродовж періоду спостереження хворих з ХГВ

	Ламівудин (n=28)		Тенофовір (n=34)		пег-інтерферон- α-2а (n=32)		Комбінована терапія (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вихідний	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4 тижні	8	28,6	9	26,4	8	25,0	8	30,8
12 тижнів	11	39,3	14	41,1	12	37,5	10	38,5
24 тижні	11	39,3	20	58,8	12	37,5	16	61,5
48-52 тижнів	13	46,4	23	74,2	19	59,4	20	76,9

Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні ламівудином в порівнянні з пег-інтерфероном-α-2а у хворих з хронічним гепатитом В наведені в таблиці 5.16.

Як бачимо, між цими двома схемами монотерапії різниці відносно впливу на реплікаційну активність вірусу гепатиту В не встановлено, проте через 12

місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на тлі пег-інтерферону- α -2а спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, а на фоні ламівудину – в 46,0% випадків, табл. 5.16.

Таблиця 5.16-Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні ламівудином в порівнянні з пег-інтерфероном- α -2а у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
Ламівудин	29,0	1,14	1,20
ПФН- α -2а	25,0	[0,49-2,65] p>0,05	[0,38-3,78] p>0,05
12 тижнів			
Ламівудин	39,0	1,05	1,08
ПФН- α -2а	38,0	[0,55-1,99] p>0,05	[0,38-3,06] p>0,05
24 тижні			
Ламівудин	39,0	1,05	1,08
ПФН- α -2а	38,0	[0,55-1,99] p>0,05	[0,38-3,06] p>0,05
48-52 тижнів			
Ламівудин	46,0	0,78	0,59
ПФН- α -2а	59,0	[0,48-1,28] p>0,05	[0,21-1,65] p>0,05

Аналізуючи показники абсолютної та відносної ефективності, а також шанси досягнення стійкої вірусологічної відповіді при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами, були отримані результати, що наведені в таблиці 5.17.

Слід підкреслити, що до 12 тижнів проспективного спостереження вірогідної різниці між препаратами не було отримано, проте відносна ефективність та шанси стійкої вірусологічної відповіді через 6 та 12 місяців

після початку протівірусної терапії є вищими при застосуванні тенофовіру ($p < 0,05$).

Таблиця 5.17 - Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
Ламівудин	29,0	0,98	0,98
Тенофовір	29,0	[0,44-2,20] $p > 0,05$	[0,32-3,02] $p > 0,05$
12 тижнів			
Ламівудин	39,0	0,87	0,79
Тенофовір	45,0	[0,48-1,59] $p > 0,05$	[0,28-2,22] $p > 0,05$
24 тижні			
Ламівудин	39,0	0,61	0,36
Тенофовір	65,0	[0,36-1,0] $p < 0,05$	[0,12-1,0] $p < 0,05$
48-52 тижнів			
Ламівудин	46,0	0,63	0,30
Тенофовір	74,0	[0,40-0,98] $p < 0,05$	[0,10-0,90] $p < 0,05$

Загальна кількість хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (ДНК HBV <300 копій/мл) не відрізнялась через 4 тижні в групах ламівудину (28,6%) та тенофовіру (29,0%); через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді в групі тенофовіру була на 25,2% більшою, ніж в групі ламівудину (64,5% проти 39,3%, RR - 0,61 [0,36-1,0], OR - 0,36 [0,12-1,0], $p < 0,05$); загальний рівень стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів після початку протівірусної терапії становив 46,4% в групі ламівудину та

74,2% в групі тенофовіру (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$), табл. 5.17.

Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді при лікуванні ламівудином в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В наведені в таблиці 5.18.

Вірогідні розходження за показниками ефективності доведено для комбінованої протівірусної терапії проти монотерапії ламівудином, починаючи з 6 місяця спостереження (62,0% проти 39,0%, RR - 0,64 [0,37-1,0], OR - 0,90 [0,14-1,0]). Також встановлено, що ефект комбінованої терапії є стійким та зберігається до 12 місяців спостереження (77,0% проти 46,0%, RR - 0,60 [0,38-0,94], OR - 0,26 [0,08-0,84], $p < 0,05$), табл. 5.18.

Таблиця 5.18 - Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні ламівудином в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
<i>4 тижні</i>			
Ламівудин	29,0	0,93	0,90
Комбінована терапія	31,0	[0,41-2,11] $p > 0,05$	[0,28-2,90] $p > 0,05$
<i>12 тижнів</i>			
Ламівудин	39,0	1,02	1,04
Комбінована терапія	38,0	[0,52-1,99] $p > 0,05$	[0,34-3,10] $p > 0,05$
<i>24 тижні</i>			
Ламівудин	39,0	0,64	0,90
Комбінована терапія	62,0	[0,37-1,0] $p < 0,05$	[0,14-1,0] $p < 0,05$
<i>48-52 тижнів</i>			
Ламівудин	46,0	0,60	0,26

Комбінована терапія	77,0	[0,38-0,94] p<0,05	[0,08-0,84] p<0,05
------------------------	------	-----------------------	-----------------------

При абсолютній та відносній ефективності, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні пег-інтерфероном- α -2а в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним вірусним гепатитом В отримано результати, які представлені в таблиці 5.19.

Виявлено, що загальна кількість хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (ДНК HBV <300 копій/мл) не відрізнялась через 4 та 12 тижнів в групах монотерапії пег-інтерфероном- α -2а-(25,0% та 38,0%, p>0,05) та комбінованої терапії (31,0% та 38,0%, p>0,05); через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді при комбінованому лікуванні була на 24,0% більшою, ніж в групі монотерапії (62,0% проти 38,0%, RR - 0,61 [0,35-1,0], OR - 0,38 [0,13-1,0], p<0,05). Проте, хоча рівень стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів був вищим в групі комбінованої терапії (77,0% проти 59,0%), різниці перед монотерапією пег-інтерфероном- α -2а не встановлено, p>0,05, табл. 5.19.

Таблиця 5.19 - Абсолютна та відносна ефективність, шанси стійкої вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) при лікуванні пег-інтерфероном- α -2а в порівнянні з комбінованою терапією у хворих з хронічним гепатитом В

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
4 тижні			
ПФН- α -2а	25,0	0,81	0,75
Комбінована терапія	31,0	[0,35-1,87] p>0,05	[0,23-2,38] p>0,05
12 тижнів			
ПФН- α -2а	38,0	0,98	0,96
Комбінована терапія	38,0	[0,50-1,89] p>0,05	[0,33-2,79] p>0,05
24 тижні			

ПФН- α -2а	38,0	0,61	0,38
Комбінована терапія	62,0	[0,35-1,0] p<0,05	[0,13-1,0] p<0,05
48-52 тижнів			
ПФН- α -2а	59,0	0,77	0,44
Комбінована терапія	77,0	[0,54-1,10] p>0,05	[0,14-1,39] p>0,05

На наступному етапі задачами дослідження було виявити предиктори відповіді на протівірусну терапію при хронічному вірусному гепатиті В в залежності від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанті, ступеню фіброзу та рівня віремії.

Залежно від імунологічного статусу HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанті ХГВ проводився аналіз стійкої вірусологічної відповіді (повна, часткова) на 24 та 48-52 тижнях лікування.

Зокрема, пег-інтерфероном- α -2а було проліковано 13 HBeAg(+) пацієнтів та 19 HBeAg(-) пацієнтів. Пацієнти були стратифіковані за стійкістю вірусологічної відповіді. Використовувався метод лінійної регресії за Капланом-Мейером.

Результати лікування пег-інтерфероном- α -2а та стійкість вірусологічної відповіді через 24 тижні наведена на рисунку 5.3 та в таблиці 5.20. Серед 13 HBeAg(+) пацієнтів стійка вірусологічна відповідь була зареєстрована у 8 чол. через 24 тижні (62,0%) та 12 чол. (92,0%) через 48-52 тижні.

Таблиця 5.20– Стійка вірусологічна відповідь на терапію пег-інтерфероном- α -2а залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ

Препарат пег-інтерферон- α - 2а	AE, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
24 тижні			
HBeAg(+)	62,0	2,92	6,0
HBeAg(-)	21,0	[1,11-7,73] p<0,05	[1,25-28,9] p<0,05
48-52 тижнів			

HBeAg(+)	92,0	2,51	20,6
HBeAg(-)	37,0	[1,36-4,61]	[2,18-194,4]
		p<0,05	p<0,05

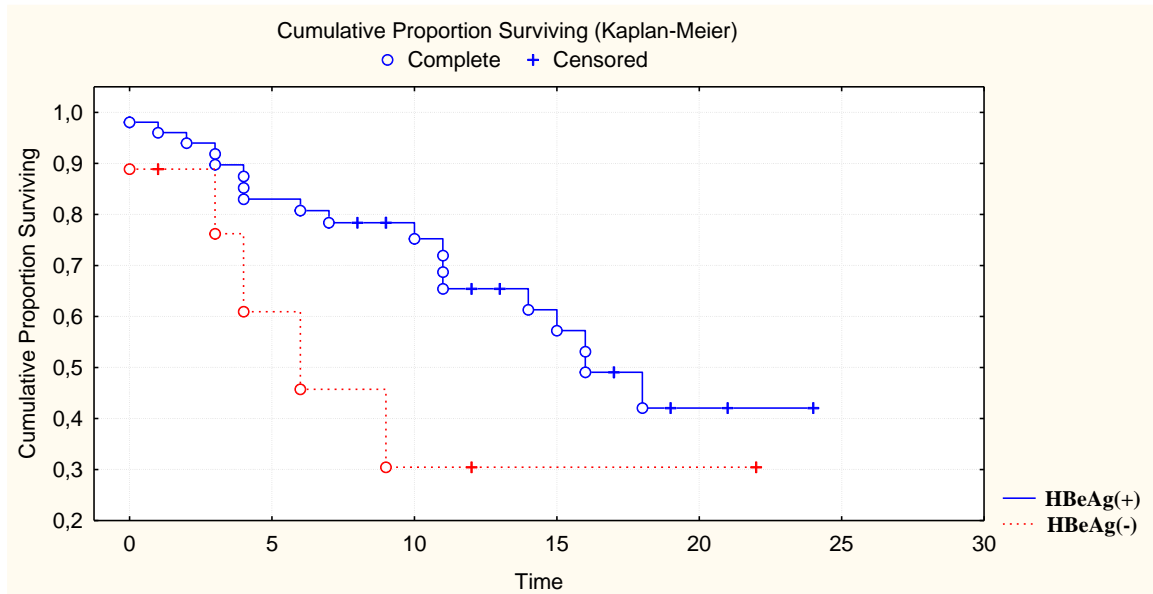


Рисунок 5.3 - Крива стійкої вірусологічної відповіді через 24 тижні противірусної терапії пег-інтерфероном - α -2а залежно від HBeAg(+), HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

При HBeAg(-) варіанті ХГВ стійка вірусологічна відповідь через 24 тижні була у 4 пацієнтів (21,0%), через 48-52 тижні – у 7 пацієнтів (37,0%), табл. 5.20.

Таким чином, терапія пег-інтерфероном- α -2а є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, що підтверджується в лінійному регресійному аналізі (log-rank критерій – p<0,05, рис. 5.3-5.4).

Також вірогідність отриманих результатів базується на достовірних показниках RR та OR через 24 та 48-52 тижні (2,92 [1,11-7,73] та 6,0 [1,25-28,9], 2,51 [1,36-4,61] та 20,6 [2,18-194,4] відповідно), p<0,05.

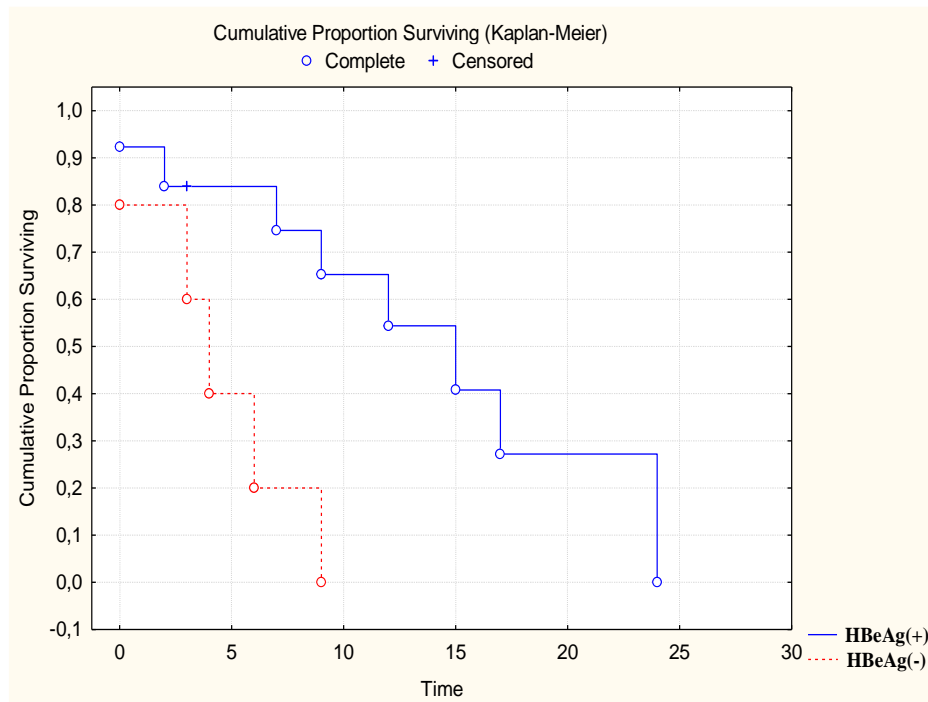


Рисунок 5.4 - Крива стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижні противірусної терапії пег-інтерфероном - α -2а залежно від HBeAg(+), HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

На фоні противірусної терапії проводилась також оцінка ефективності призначення ламівудину залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) – варіантів ХГВ. Кількість хворих, пролікованих ламівудином складало 28 хворих, з них 8 HBeAg(+), 20 - HBeAg(-) варіантом.

Згідно даних лінійного регресійного аналізу за методом Каплана-Мейера було доведено дещо більшу ефективність ламівудину для HBeAg(-) – варіанту хронічного вірусного гепатиту В, проте різниця між групами регресійного аналізу за критерієм log-rank була недостовірною ($p > 0,05$), рис. 5.5 та 5.6.

Слід зазначити, що число хворих з стійкою вірусологічною відповіддю на фоні ламівудину склало 11 чол. через 24 тижні (з них – 3 HBeAg(+)) та 8 HBeAg(-) та 13 чол. через 48-52 тижнів (з них – 3 HBeAg(+)) та 10 HBeAg(-).

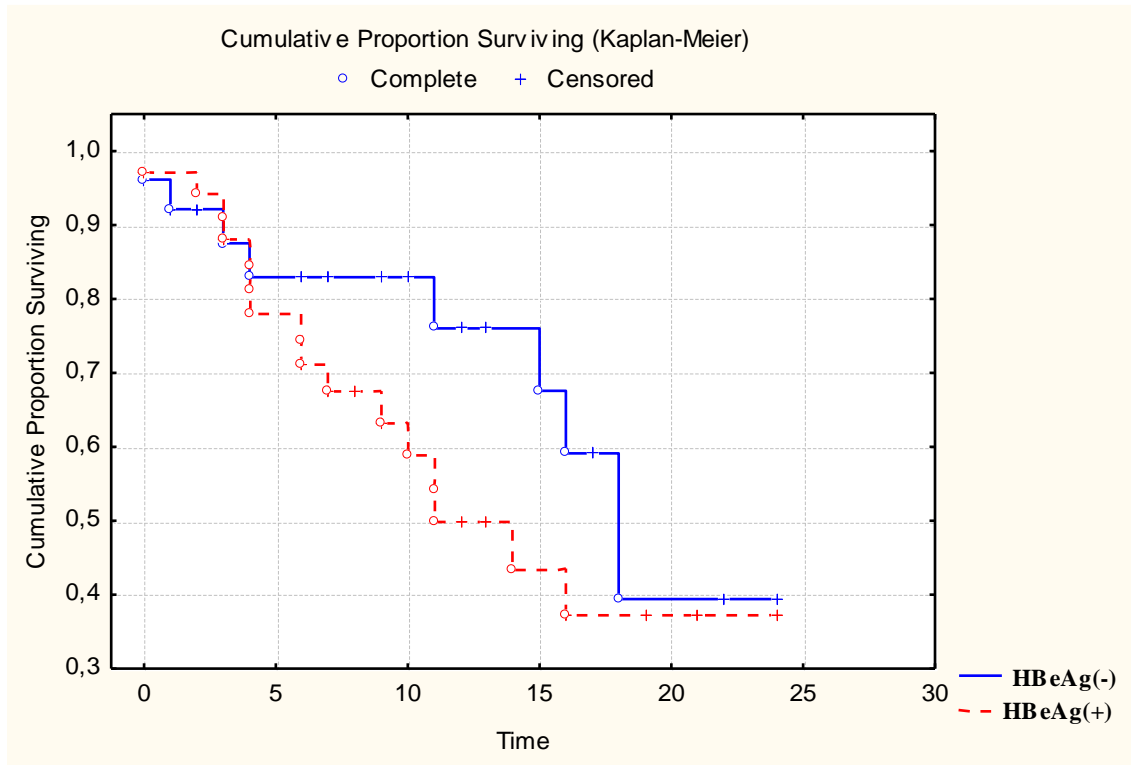


Рисунок 5.5 - Крива стійкої вірусологічної відповіді через 24 тижні протівірусної терапії ламівудином залежно від HBeAg(+), HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

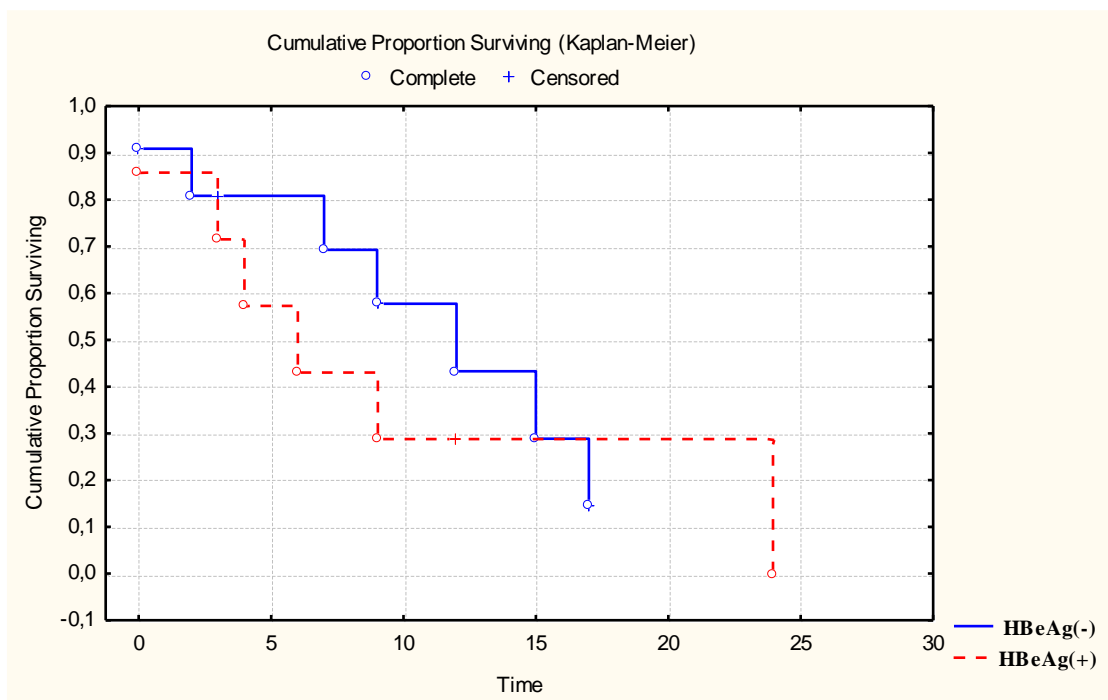


Рисунок 5.6 - Крива стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів протівірусної терапії ламівудином залежно від HBeAg(+), HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

Проводячи оцінку абсолютної ефективності (АЕ,%), відносної ефективності та шансів стійкої вірусологічної відповіді залежно від імунологічного статусу хворих на ХГВ, отримані результати, наведені в таблиці 5.21.

Таблиця 5.21–Стійка вірусологічна відповідь на терапію ламівудином залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-)варіанту ХГВ

Препарат Ламівудин	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
24 тижні			
HBeAg(+)	38,0	0,94	0,90
HBeAg(-)	40,0	[0,33-2,66] p>0,05	[0,17-4,87] p>0,05
48-52 тижнів			
HBeAg(+)	38,0	0,75	0,60
HBeAg(-)	50,0	[0,28-2,03] p>0,05	[0,11-3,22] p>0,05

I, хоча, через 24 та 48-52 тижні можна побачити більшу ефективність ламівудину при HBeAg(-) – варіанті ХГВ (38,0% проти 40,0% та 38,0% проти 50,0%). Проте, за показниками RR та OR, різниця між групами була недостовірною, табл. 5.21.

Число хворих з стійкою вірусологічною відповіддю на фоні тенофовіру склало 20 чол. через 24 тижні (з них – 2 HBeAg(+)) та 18 HBeAg(-)) та 23 чол. через 48-52 тижнів (з них – 2 HBeAg(+)) та 21 HBeAg(-) варіантом).

Графік лінійної регресії стійкої вірусологічної відповіді через 24 тижні та 48-52 тижнів наведений на рисунках 5.7 та 5.8.

Слід звернути увагу на криву Каплана-Мейера на рис. 5.7 -за призначення тенофовіру до 10 тижня спостереження між HBeAg(+)) та HBeAg(-) варіантами хронічного гепатиту В вірогідної різниці за стійкістю вірусологічної відповіді виявлено не було.

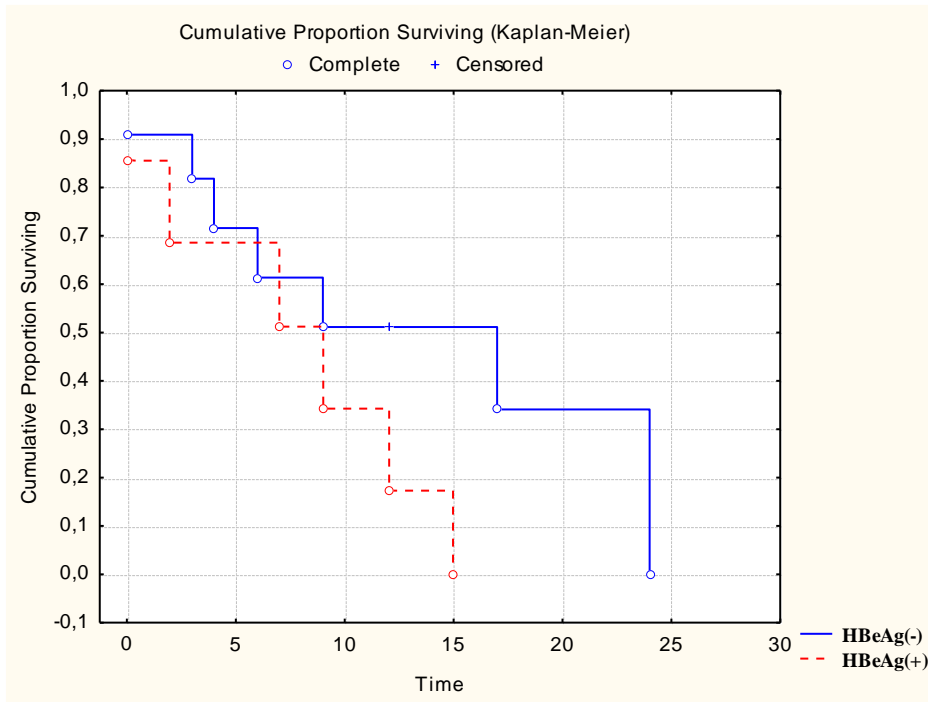
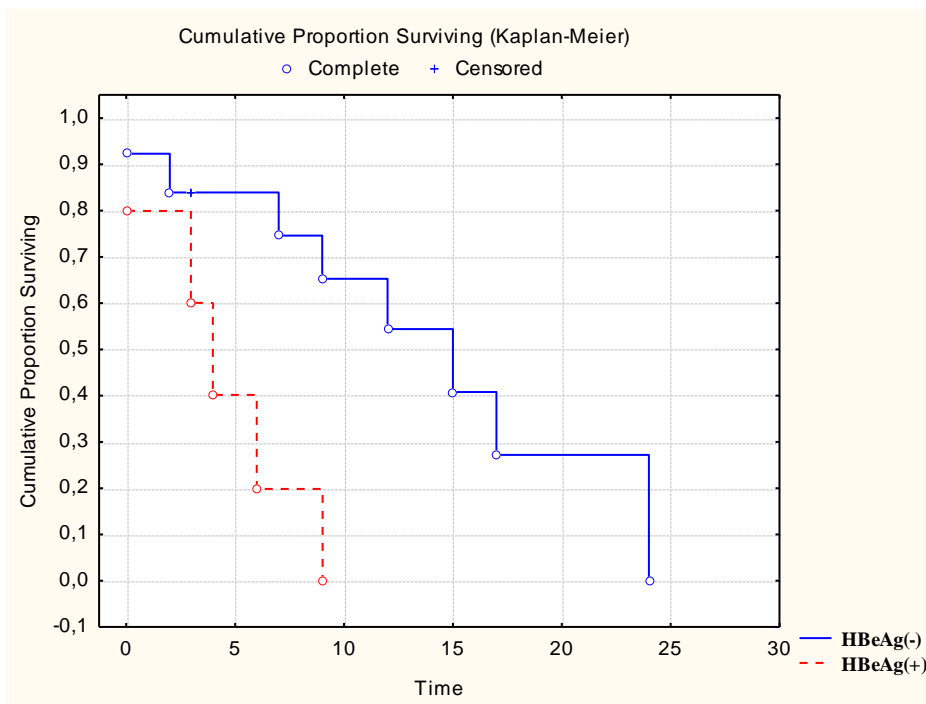


Рисунок 5.7 - Крива стійкості вірусологічної відповіді через 24 тижні противірусної терапії тенофовіром залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

Проте, з 10 тижня проспективного спостереження можна спостерігати розходження кривих графіку лінійної регресії та зазначити тенденцію до більш ефективного застосування тенофовіру при HBeAg(-) варіанту хронічного гепатиту В, рис. 5.8.



**Рисунок 5.8 – Кривастійкості вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів
протівірусної терапії ламівудином залежно від НВеAg(+)-НВеAg(-)
варіанту хворих на ХГВ**

Згідно числових даних (табл. 5.22), можна сказати, що абсолютна ефективність тенофовіру через 24 тижні при НВеAg(-) – варіанті ХГВ є на 26,0% вищою, ніж при НВеAg(+)-варіанті. Через 48-52 при НВеAg(-) – варіанті абсолютна ефективність тенофовіру становить 72,0% проти 40,0% у хворих з НВеAg(+)-варіантом хронічного гепатиту В.

Таблиця 5.22 – Стійка вірусологічна відповідь на терапію тенофовіром залежно від НВеAg(+)-НВеAg(-)варіанту ХГВ

Препарат Тенофавір	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
24 тижні			
НВеAg(+)	40,0	0,61	0,35
НВеAg(-)	66,0	[0,20-1,84] p>0,05	[0,05-2,41] p>0,05
48-52 тижнів			
НВеAg(+)	40,0	0,55	0,25
НВеAg(-)	72,0	[0,18-1,65] p>0,05	[0,04-1,81] p>0,05

На фоні застосування комбінованої терапії при НВеAg(-) варіанті ХГВ стійка вірусологічна відповідь через 24 тижні була у 5 пацієнтів (38,0%), причому результат залишався сталим через 48-52 тижні (38,0%), рис. 5.9., табл. 5.23.

При НВеAg(+)-варіанті ХГВ впродовж 24 тижнів комбінованої протівірусної терапії не було виявлено вірогідної різниці щодо НВеAg(-)-варіанту – 5 хворих (38,0%), рис. 5.10., табл. 5.23.

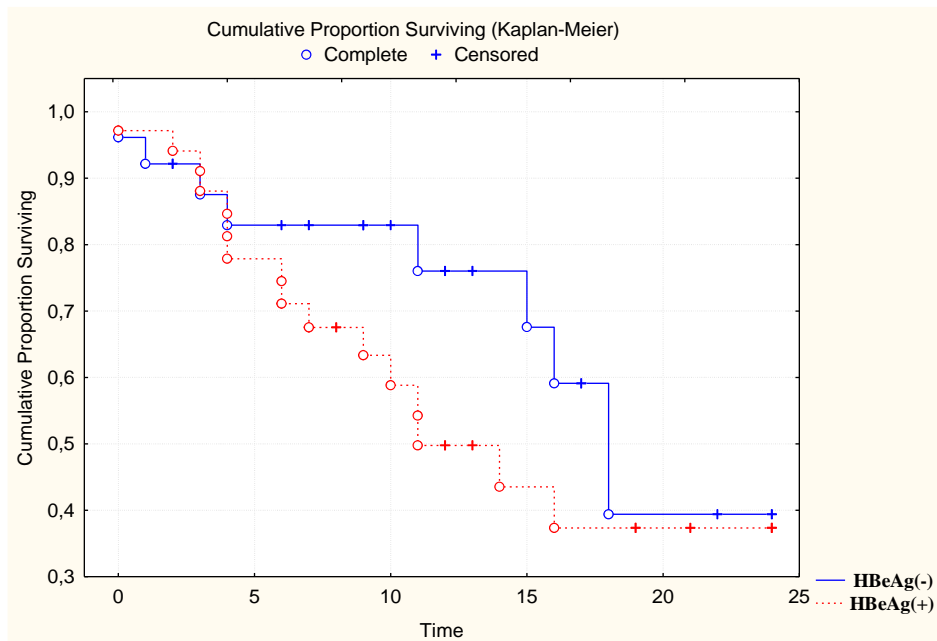


Рисунок 5.9 - Крива стійкості вірусологічної відповіді через 24 тижні комбінованої протівірусної терапії залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ хворих на ХГВ

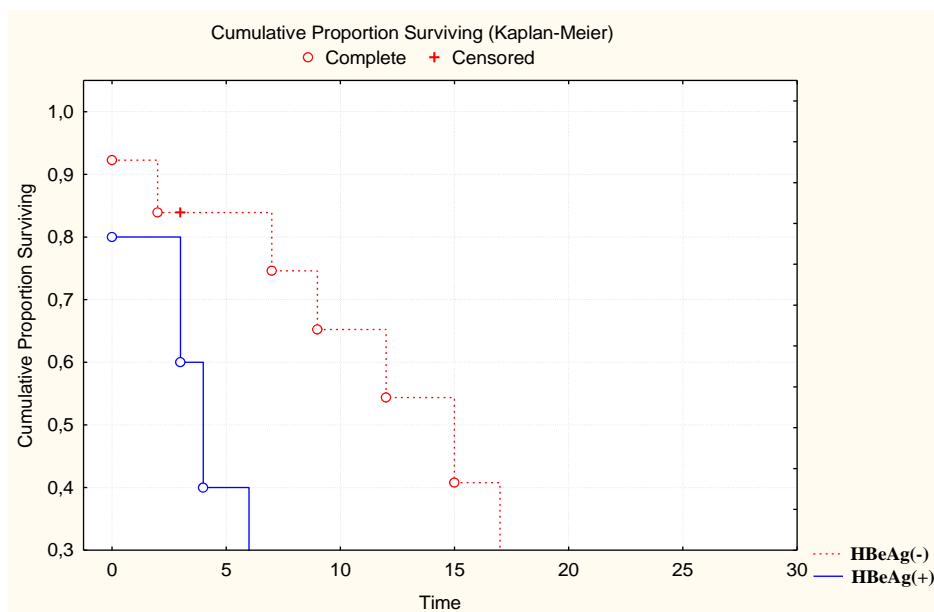


Рисунок 5.10 – Крива стійкості вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів комбінованої протівірусної терапії залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту хворих на ХГВ

Проте, через 48-52 тижні встановлено кращу ефективність комбінованої терапії при HBeAg(+)-варіанті – 8 хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (62,0%), табл.5.23.

Група комбінованої терапії формувалась серед пацієнтів, що не давали відповіді на терапію ламівудином впродовж 24 тижнів. При додаванні ПЕГ-ІФ та HBeAg(-) –варіанті в цій групі через 6 місяців не було виявлено вірогідної різниці відносно HBeAg(+) варіанту. Проте, через 48-52 тижні додавання ПЕГ-ІФ підсилювало ефективність стійкої вірусологічної відповіді для HBeAg(+) пацієнтів на 15,8%.

Таблиця 5.23 – Стійка вірусологічна відповідь при комбінованій терапії залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ

Препарат ПФН- α -2a, ламівудин	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
24 тижні			
HBeAg(+)	38,0	1,0	1,0
HBeAg(-)	38,0	[0,38-2,64]	[0,21-4,86]
48-52 тижнів			
HBeAg(+)	62,0	1,60	1,60
HBeAg(-)	38,0	[0,72-3,60]	[0,53-12,5]

Виявлення HBeAg вказує на активне розмноження вірусу і високу інфекційність його носія, причому інфекційність сироватки HBeAg-позитивного пацієнта в 3-5 разів більше, ніж коли позитивний тільки тест на HBsAg. HBeAg з'являється в крові хворого на гострий гепатит В одночасно з HBsAg або слідом за ним і зникає раніше, ніж він. Виявити його можна тільки одночасно з антигеном оболонки вірусу. Зазвичай HBeAg зберігається в крові 3-6 тижнів, виявлення HBeAg в крові більше 8-10 тижнів свідчить про перехід захворювання в хронічну форму. При відсутності реплікативної активності вірусу під час хронічної інфекції HBeAg не виявляється. При лікуванні вірусного гепатиту В зникнення HBeAg і поява антитіл до HBe-антигену свідчить про ефективність терапії [213]. За сприятливого перебігу захворювання сероконверсія відбувається на 8-16-му тижні після інфікування і свідчать про завершення гострого періоду хвороби.

В нашому дослідженні частота сероконверсії HBeAg варіювала залежно від режимів терапії і через 6 місяців лікування становила від 2,9% при монотерапії тенофовіром до 12,5% при монотерапії пег-інтерфероном- α -2а, табл. 5.24.

Таблиця 5.24 - Частота сероконверсії HBeAg при різних режимах терапії у хворих з ХГВ

	Ламівудин (n=28)		Тенофовір (n=34)		Пег-інтерферон- α -2а (n=32)		Комбінована терапія (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
24 тижні	0	0,0	1	2,9	3	9,4	3	11,5
48-52 тижнів	1	3,6	1	2,9	4	12,5	3	11,5

Елімінація HBsAg залежала, в першу чергу, від від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ. Результати елімінації HBsAg у хворих з хронічним гепатитом В наведені в таблиці 5.25.

В усіх випадках частота елімінації HBsAg була суттєво вищою при HBeAg(+)-варіанті перебігу ХГВ, табл. 5.24.

На наступному етапі задачею дисертаційної роботи було проаналізувати стійку вірусологічну відповідь залежно від ступеня фіброзу (F0-F4), визначеного в неінвазивному тесті.

Таблиця 5.25 - Частота елімінації HBsAg залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) статусу ХГВ через 48-52 тижнів противірусної терапії

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
Пег-інтерферон			
HBeAg(+)	8,0	2,92 [0,29-29,0]	3,27 [0,26-40,5]
HBeAg(-)	5,0		
Ламівудин			
HBeAg(+)	1,5	-	14,0
HBeAg(-)	0,0		

Тенофовір			
HBeAg(+)	3,0	-	19,0
HBeAg(-)	0		
Комбінована терапія			
HBeAg(+)	8,0	2,0 [0,07-54,7]	2,08 [0,06-68,2]
HBeAg(-)	4,0		

При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступені фібротичних змін печінки. При переході до F2-F4 вірогідність стійкої вірусологічної відповіді зменшувалась на 63,6%-F2, 58,3%F3, та 75,0%F4 (Cumulative odds ratio [95%CI] - 1,787[1,0-3,32], χ^2 Pearson – 3,024, $p=0,088$), табл. 5.26.

Таблиця 5.26 – Стійка вірусологічна відповідь на терапію ламівудином залежно від ступеня фіброзу печінки в неінвазивному тесті

	AE,%	OR	Cumulative odds ratio [95%CI]
F1	100,0	1,0	1,787 [1,0-3,32]
F2	36,4	0,73	
F3	41,7	0,88	
F4	25,0	0,34	
χ^2 Pearson – 3,024 ($p=0,088$)			

Тенофовір був кращим, порівняно з ламівудином, при наявності ступеню F4 фібротичних змін та 100,0% вірогідністю стійкої вірусологічної відповіді при F4 (χ^2 Pearson – 9.373, $p=0,025$), табл. 5.28 Також, за стійкості вірусологічної відповіді, тенофовір був ефективним при F1 ступені фібротичних змін, табл. 5.27.

Таблиця 5.27 – Стійка вірусологічна відповідь на терапію тенофовіром залежно від ступеня фіброзу печінки в неінвазивному тесті

	AE,%	OR	Cumulative odds
--	------	----	-----------------

			ratio [95%CI]
F1	100,0	1,0	1,73 [0,53-5,48]
F2	28,6	0,507	
F3	35,7	0,704	
F4	100,0	1,0	
χ^2 Pearson – 9.373, p=0,025			

Також, слід зазначити, що пег-інтерферон- α -2а є високоефективним за повнотою вірусологічної відповіді при F4 ступені фібротичних змін з АЕ – 66,7% та OR – 3,41. При цьому, слід відмітити, лінійну залежність повноти вірусологічної відповіді від ступеню фіброзу печінки за шкалою F1-F4, табл. 5.28.

Таблиця 5.28 - Стійка вірусологічна відповідь на терапію пег-інтерфероном- α -2а залежно від ступеня фіброзу печінки в неінвазивному тесті

	АЕ,%	OR	Cumulative odds ratio [95%CI]
F1	33,3	0,85	1,51 [0,51-4,46]
F2	37,5	1,02	
F3	28,6	0,68	
F4	66,7	3,41	
χ^2 Pearson – 2,92, p=0,142			

Дані, що представляють стійку вірусологічну відповідь, залежно від ступеня фіброзу у хворих з хронічним гепатитом В при комбінованому лікуванні, наведені в таблиці 5.29.

Таблиця 5.29 – Стійка вірусологічна відповідь при комбінованому лікуванні залежно від ступеня фіброзу печінки в неінвазивному тесті

	АЕ,%	OR	Cumulative odds ratio [95%CI]
F1	43,2	0,76	1,787
F2	64,2	1,79	[1,0-3,32]

F3	16,0	0,19	
F4	33,3	0,50	
χ^2 Pearson – 16,347 (p<0,001)			

Таким чином, при комбінованому лікуванні стійка вірусологічна відповідь спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% Cumulative odds ratio [95%CI] - 1,787 [1,0-3,32] та χ^2 за Пірсоном – 16,347 (p<0,001), табл. 5.29.

Стійка вірусологічна відповідь зазвичай асоціюється з нормалізацією активності ферментів печінки і поліпшенням або зникненням в ній запальних процесів і стабілізацією фіброзу у пацієнтів без цирозу [40]. Тому наступним завданням роботи була оцінка стійкості вірусологічної відповіді на противірусну терапію, залежно від вихідного рівня вірусного навантаження. Отримані дані представлені в таблиці 5.29.

Таблиця 5.30 – Стійка вірусологічна відповідь при лікуванні залежно від вихідного рівня вірусного навантаження

	AE,%	OR	Cumulative odds ratio [95%CI]
ДНК ВГВ <3 тис. копій/мл	3,92	1,0	1,73 [0,84-3,56]
ДНК ВГВ 3 тис.-10 тис. копій/мл	17,65	4,87	
ДНК ВГВ 10 тис.-50 тис. копій/мл	58,8	26,0	
ДНК ВГВ 50 тис.-100 тис. копій/мл	5,88	4,88	
ДНК ВГВ 100 тис. – 1 млн. копій/мл	7,84	5,91	
ДНК ВГВ >1 млн. копій/мл	5,88	3,25	
χ^2 Pearson – 9,967; p=0,076			

Найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді була концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що

асоціювалося з 58,8% ефективністю терапії та стійкою вірусологічною відповіддю, табл. 5.30

Заключення.

Таким чином, в розділі 5 представлено результати лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В.

На першому етапі проаналізовано ефективність застосування різних варіантів протівірусної терапії. Усі хворі отримували протівірусну терапію за Державною програмою. Монотерапія пегільованим пег-інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Нуклеотидний аналог (тенофовір 300 мг на добу) в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%) впродовж-54 тижнів. Нуклеозидний аналог ламівудин (Зеффікс) отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%) впродовж-54 тижнів. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- α -2а та аналогами нуклеозидів було призначено 26 хворим (22,0%)-впродовж48 тижнів. Моніторинг полягав в оцінці загального стану, показників загальноклінічного, біохімічного, вірусологічного дослідження крові та здійснювався на 0-му, 24-му, 48-му та 54-му тижнях лікування для пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією.

В усіх групах хворих, що отримували протівірусну терапію, було встановлено зниження рівня АлАТ через 24 та 52 тижні протівірусної терапії: в групі ламівудину на 24 тижні вміст АлАТ знижувався в 2,39 разів ($p < 0,05$), на 38,7% порівняно з терміном 6 міс. ($p_1 < 0,05$). В групі тенофовіру вихідний рівень АлАТ знижувався з $174,6 \pm 48,8$ до $54,6 \pm 23,0$ Од/л через 24 тижні ($p < 0,05$), досягаючи $38,8 \pm 18,9$ Од/л на 52 тижні ($p_1 < 0,05$). При застосуванні пег-інтерферону- α -2а вміст АлАТ знижувався в 3,3 разів до 24 тижня ($p < 0,05$), на 52,4% в кінці року проспективного спостереження (до $35,1 \pm 17,5$ Од/л, $p_1 < 0,05$). Таким чином, різниці між групами монотерапії встановлено не було. Найбільш ефективною за середнім рівнем АлАТ була комбінована терапія із включенням пег-інтерферону- α -2а та ламівудину, тому що в цій групі значне зниження (5,2 разів) та нормалізація рівня АлАТ відбувалась, фактично, вже через 24 тижні ($36,4 \pm 14,3$ Од/л, $p < 0,05$).

Проте, одним із критеріїв ефективності лікування хронічного гепатиту В є не лише зниження рівня АлАТ, проте його нормалізація. При лікуванні ламівудином на 4 тижні спостереження нормалізацію рівня АлАТ виявлено у 11 пацієнтів (39,2%), що було на 9,8% більше, ніж при терапії тенофовіром (29,4%), практично не відрізнялося від результатів терапії ПФН- α -2а (37,9%), проте було на 6,9% менше, ніж при комбінованому лікуванні (46,1%). При комбінованій противірусній терапії на 12 тижні нормалізацію рівня АлАТ досягнуто у 57,7% хворих. Через 48-52 тижнів найбільшою ефективністю відносно нормалізації вмісту АлАТ характеризувалась монотерапія пег-інтерфероном - α -2а(84,3%) та комбінована терапія (92,3%).

На 24 тижні за рівнем нормалізації АлАТ ефективність пег-інтерферону- α -2а була на 11,0% вищою, на 48-52 тижні – на 20,0% вищою в порівнянні з ламівудином. Через 48-52 тижнів (1 рік) після початку лікування встановлено більш високу ефективність тенофовіру в порівнянні з ламівудином щодо рівня АлАТ. Ефективність комбінованої терапії відносно нормалізації рівня АлАТ була вищою та становила на 4 тижні 46,0%, проти 39,0% (RR - 0,85 [0,46-1,58], OR - 0,75 [0,26-2,23]) на 12 тижнях – 58,0% проти 54,0% (RR - 0,93 [0,58-1,49], OR - 0,85 [0,29-2,48]).

Слід зазначити зниження С-реактивного протеїну в усіх групах противірусної терапії: ламівудину (з $1,76 \pm 0,89$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$), тенофовіру (з $1,89 \pm 0,62$ до $1,22 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), пег-інтерферону- α -2а (з $1,86 \pm 0,56$ до $1,21 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), комбінованої терапії (з $1,80 \pm 0,54$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$). Встановлено зниження рівня HBsAg вже через 3 місяці противірусної терапії в усіх групах противірусної терапії та зниження вдвічі через 6 місяців терапії. Слід зазначити найкращу ефективність противірусної терапії тенофовіром, а також комбінованої противірусної терапії, $p < 0,05$.

В розділі 5.2 розглядаються побічні ефекти противірусної терапії. Слід сказати, що найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення пег-інтерферону- α -2а. Зокрема, при співставленні з ламівудином, грипоподібний синдром реєструвався на 59,3% частіше, артралгія – на 42,9%, міалгія – на 23,8% частіше, цитопенічний синдром - на 67,9%, $p < 0,05$. Окрім

того, на фоні застосування ППФН- α -2а більш часто пацієнти вказували на зниження ваги ($p < 0,05$) та появу шкірних висипань за типом кропив'янки.

За призначення тенофовіру проти призначення пег-інтерферону- α -2а не було зареєстровано таких побічних дій, як грипоподібний синдром (0,0 проти 63,0, RR - 0,03 [0,01-0,33], OR - 0,02 [0,002-0,15], $p < 0,05$), цитопенія (0,0 проти 75,0%, RR - 0,04 [0,006-0,27], OR - 0,01 [0,001-0,086], $p < 0,05$), зниження ваги (0,0% проти 56,0%, RR - 0,05 [0,007-0,37], OR - 0,02 [0,003-0,19], $p < 0,05$) та шкірних висипань (0,0% проти 9,4%). Осалгія при прийомі тенофовіру зустрічалась в поодиноких випадках (2,9%), на відміну від артралгії (50,0%) в разі призначення пег-інтерферону- α -2а (RR - 0,06 [0,008-0,42], OR - 0,03 [0,004-0,25], $p < 0,05$), міалгія, відповідно – в 5,9% та 31,3% (RR - 0,19 [0,04-0,79], OR - 0,14 [0,03-0,69], $p < 0,05$). І, якщо зі сторони центральної нервової системи, прийом тенофовіру супроводжувався, в ряді випадків, головним болем (14,7%), то за призначення пег-інтерферону- α -2а відмічалися випадки депресії та безсоння (34,0%, RR - 0,43 [0,17-1,0], OR - 0,33 [0,09-1,0], $p < 0,05$).

При застосуванні комбінованої терапії проти монотерапії ламівудином спостерігався додатний ризик побічних ефектів (грипоподібного синдрому на 58,9% ($p < 0,05$), артралгій та осталгій - на 47,0% ($p < 0,05$), міалгії на 31,0% ($p < 0,05$), випадків зниження настрою, безсоння, головного болю - на 24,0% ($p < 0,05$), цитопенії на 61,9% ($p < 0,05$), на 44,0% - зниження ваги ($p < 0,05$)). Абсолютний та відносний ризик, а також шанси грипоподібного синдрому та цитопенії були значно меншими при монотерапії ламівудином, ніж в групі комбінованої терапії.

Окрім того, при монотерапії ППФН- α -2а дещо більшою була частота загострення панкреатиту, депресивні стани, зниження ваги ($p > 0,05$). Проте, при комбінованій терапії незначно частіше виявлялись міалгія, артралгія, зниження лібідо та шкірні висипання ($p > 0,05$).

Стійкою вірусологічною відповіддю вважалось зниження реплікативної активності вірусу гепатиту В менш 2000 МО/мл на 24-й і 48-му тижнях терапії. Частковою вірусологічною відповіддю вважали зниження реплікації вірусу гепатиту В більш ніж в 10 разів від початкового рівня до 24-го тижня терапії.

При стійкій вірусологічній відповіді передбачалося збереження реплікації вірусу гепатиту В не вище 2000 МО/мл до 24 тижнів спостереження після закінчення противірусної терапії.

Через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на тлі ППФН- α -2а спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, а на фоні ламівудину – в 46,0% випадків. До 12 тижнів проспективного спостереження різниці між ламівудином та тенофовіром не було отримано, проте відносна ефективність та шанси стійкої вірусологічної відповіді через 6 та 12 місяців після початку противірусної терапії є вищими при застосуванні тенофовіру ($p < 0,05$). Через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді в групі тенофовіру була на 25,2% більшою, ніж в групі ламівудину (64,5% проти 39,3%, RR - 0,61 [0,36-1,0], OR - 0,36 [0,12-1,0], $p < 0,05$); загальний рівень стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів після початку противірусної терапії становив 46,4% в групі ламівудину та 74,2% в групі тенофовіру (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$).

Розходження за показниками ефективності доведено для комбінованої противірусної терапії проти монотерапії ламівудином, починаючи з 6 місяця спостереження (62,0% проти 39,0%, RR - 0,64 [0,37-1,0], OR - 0,90 [0,14-1,0]). Також встановлено, що ефект комбінованої терапії є стійким та зберігається до 12 місяців спостереження (77,0% проти 46,0%, RR - 0,60 [0,38-0,94], OR - 0,26 [0,08-0,84], $p < 0,05$).

Загальна кількість хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (ДНК HBV < 300 копій/мл) не відрізнялась через 4 та 12 тижнів в групах монотерапії пег-інтерфероном- α -2а (25,0% та 38,0%, $p > 0,05$) та комбінованої терапії (31,0% та 38,0%, $p > 0,05$); через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді при комбінованому лікуванні була на 24,0% більшою, ніж в групі монотерапії (62,0% проти 38,0%, RR - 0,61 [0,35-1,0], OR - 0,38 [0,13-1,0], $p < 0,05$).

На наступному етапі задачами дослідження було виявити предиктори відповіді на противірусну терапію при хронічному вірусному гепатиті В в

залежності від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіантів, ступеню фіброзу та рівня віремії. Використовувався метод лінійної регресії за Капланом-Мейером.

Терапія пег-інтерфероном- α -2a є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, що підтверджується в лінійному регресійному аналізі (log-rank критерій – $p < 0,05$). Вірогідність отриманих результатів базується на достовірних показниках RR та OR через 24 та 48-52 тижні (2,92 [1,11-7,73] та 6,0 [1,25-28,9], 2,51 [1,36-4,61] та 20,6 [2,18-194,4] відповідно), $p < 0,05$.

Було доведено більшу ефективність ламівудину для HBeAg(-) – варіанту хронічного гепатиту В, проте різниця між групами регресійного аналізу за критерієм log-rank була недостовірною ($p > 0,05$).

За призначення тенофовіру до 10 тижня спостереження між HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантами хронічного гепатиту В вірогідної різниці за повнотою стійкої вірусологічної відповіді виявлено не було. Проте, з 10 тижня проспективного спостереження можна спостерігати розходження кривих графіку лінійної регресії та зазначити тенденцію до більш ефективного застосування тенофовіру при HBeAg(-) варіанті хронічного гепатиту В. Абсолютна ефективність тенофовіру через 24 тижні при HBeAg(-) – варіанті ХГВ є на 26,0% вищою, ніж при HBeAg(+) – варіанті. Через 48-52 при HBeAg(-) – варіанті абсолютна ефективність тенофовіру становить 72,0% проти 40,0% у хворих з HBeAg(+) – варіантом хронічного гепатиту В.

В нашому дослідженні частота сероконверсії HBeAg варіювала залежно від режимів терапії і через 6 місяців лікування варіювала від 2,9% при монотерапії тенофовіром до 12,5% при монотерапії пег-інтерфероном- α -2a. Частота елімінації HBsAg була суттєво вищою при HBeAg(+) - варіанті перебігу ХГВ.

На наступному етапі задачею дисертаційної роботи було проаналізувати стійкість вірусологічної відповіді залежно від ступеня фіброзу (F0-F4), визначеного в неінвазивному тесті. Найбільш часто стійка вірусологічна відповідь спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% Cumulative odds ratio [95%CI] - 1,787 [1,0-3,32] та χ^2 за Пірсоном – 16,347, $p < 0,001$).

При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступені фібротичних змін печінки. При переході до F2-F4 вірогідність стійкої вірусологічної відповіді зменшувалась -63,6%- F2, 58,3% - F3 та 75,0% -F4 (Cumulative odds ratio [95%CI] - 1,787[1,0-3,32], χ^2 Pearson – 3,024, p=0,088).

Тенофовір був кращим, порівняно з ламівудином, при наявності ступеню F4 фібротичних змін та 100,0% вірогідністю стійкої вірусологічної відповіді при F4 (χ^2 Pearson – 9.373, p=0,025). Також, за стійкістю вірусологічної відповіді, тенофовір був ефективним при F1 ступені фібротичних змін.

Пег-інтерферон- α -2a є високоефективним за стійкістю вірусологічної відповіді при F4 ступені фібротичних змін з АЕ – 66,7% та OR – 3,41. При цьому, слід відмітити, лінійну залежність стійкості вірусологічної відповіді від ступеню фіброзу печінки за шкалою F1-F4.

Наступним завданням роботи була оцінка стійкості вірусологічної відповіді на противірусну терапію, залежно від вірусного навантаження. Найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді була концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціювалося з 58,8% ефективністю терапії та повною відповіддю.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». –№2 (том 25), 2019. – С.76-80. *(Дисертантом здійснено аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*
2. Пашков І.В. Ефективність лікування хворих з HBeAg (+) маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону / І.В. Пашков // «East European Scientific Journal». –№7(47), 2019. – С.56-63.
3. Козишкурт О.В. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних уражень печінки / О.В. Козишкурт, К.А. Талалаєв, М.І. Голубятников, В.В. Бабієнко, А.І. Савчук, Н.В. Єремеева, І.В. Пашков // «Вісник Морської

медицини». – №3(80), 2018.–С.45-56. *(Дисертант здійснив підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Аналіз роботи Миколаївського обласного гепатологічного центру за період дії Державної цільової програми з лікування вірусних гепатитів / І.В. Пашков // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року м. Київ. – 2016. – С. 96-98.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серед парентеральних вірусних гепатитів найбільш небезпечним є гепатит В (ГВ). Щорічно на земній кулі вірусом гепатиту В (HBV) інфікуються близько 50 млн. чоловік [279]. Згідно з оцінками ВООЗ [5, 279].

За масштабами захворюваності та ступенем негативного впливу на здоров'я населення вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вірусні гепатити у 50 – 100 разів є більш заразними, ніж ВІЛ. У 2013 році в Україні Державним закладом «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» [214] було зареєстровано 20346 пацієнтів з хронічним HBV (в тому числі з вперше встановленим в житті діагнозом - 3 245), в 2014 році було зареєстровано 19459 і 3084 пацієнтів відповідно. У 2013 році було зареєстровано 1701 пацієнтів з гострим вірусним гепатитом В, в 2014 році ця цифра склала 1324.

При виявленні та встановленні діагнозу ВГВ приймається рішення про подальшу тактику ведення пацієнта, залежно від стадії та перебігу захворювання [2, 232]. Критерієм успішного лікування є зникнення ДНК ВГВ із сироватки крові, нормалізація рівнів АЛТ та АСТ, поліпшення гістологічної картини печінки [Minerva Gastroenterol Dietol. 2016 Mar;62(1):88-102. Epub 2015 Oct 8. Latest developments in the treatment of hepatitis B. Dandri M1, Petersen J., Аналоги нуклеозидів мають ряд переваг в порівнянні з інтерферонами: меншу кількість побічних ефектів, можливість застосування у пацієнтів з цирозом печінки (в тому числі декомпенсованим), кращу переносимість, пероральний прийом препаратів. Однак, існує ряд недоліків: тривале застосування, розвиток генотипової резистентності у ламівудину та адефовіру. Призначення аналогів нуклеозидів проводиться відповідно до критеріїв противірусної терапії [175].

Проте, незважаючи на значний прогрес у лікуванні HBV інфекції, вибір препаратів для лікування хронічної форми захворювання, аналіз предикт-факторів ефективності противірусного лікування залежно від клініко-лабораторних проявів та рівня віремії лишається невизначеним.

Тому, метою проведеного дисертаційного дослідження було дослідити предикт-фактори відповіді на противірусне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В залежно від клініко-лабораторних проявів та рівня віремії.

Поставлені завдання вирішувалися за допомогою епідеміологічних, клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Перший тип досліджень – епідеміологічний, який проводилось шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора», а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о).

Найбільша частота виявлення HBsAg у вагітних припадала на період 2009-2010 рр. За аналізу регіональних даних встановлено географічну залежність - найбільша частота HBsAg у вагітних була в м. Миколаїв, м. Первомайськ, Березнігуватському, Братському, Вознесенському та Снігурівському районах та припадала на період 2007-2010 рр.; в Арбузинському та Баштанському районах частота виявлення HBsAg підвищувалась після 2012 року; в Братському та Єланецькому районах відмічено в період 2008-2010 рр. та після 2012 року.

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 хворими з хронічним вірусним гепатитом В. Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування за державною програмою «Про забезпечення дорослих, хворих на хронічний гепатит В, лікарськими засобами/лікарськими засобами (медичними імунобіологічними препаратами, НАКАЗ 17.06.2014 № 404; Про затвердження Порядку визначення обсягів потреби в закупівлі лікарських засобів закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, НАКАЗ 11.07.2017 № 782».

Монотерапія ПФН- α -2а впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Нуклеотидний аналог Тенофовір як монопрепарат отримували 34 хворих (28,0%).-54тижні. Ламівудин отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на

добу в якості монотерапії (23,3%)-54 тижні. Комбіновану терапію ППФН- α -2а та ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%)-48тижнів.

Згідно власних даних, виявлення HBsAg носійства серед донорів крові було найбільшим у 2006 році (1,7%), у 2007 році зменшувалось до 1,3%, становило 1,1% в 2008 та 2009 роках. Найменші показники виявлення були за період 2011-2013 років – 0,6%. Основну частку HBsAg склали первинні донори 98,0%, кадрові донори становили 2,0%. Гендерною особливістю було більш часте виявлення HBsAg серед обстежених чоловічої статі: співвідношення чоловіків та жінок становило 87,0% до 13,0%.

У власній роботі було встановлено, що середній вік пацієнтів з HBsAg є меншим, ніж хворих на HBV інфекцію. Також, порівняно з хворими на ВГВ, кількість жінок серед носіїв була більшою (45,0% проти 33,1%).

В дослідженні Yang Y. et al. підтвержується, що HBsAg у жінок реєструється в 1,5 разів частіше, ніж у чоловіків (60,9% проти 39,1%). При цьому, HBsAg виявлено у 25,9% жінок при взятті на облік у зв'язку з вагітністю, в 11,3% носіїв - під час стаціонарного лікування з приводу соматичних захворювань, у 6,8% - при профілактичному обстеженні [304].

Як показано в роботі Eko Mba J. M. et al. абсолютна більшість (77,5%) HBsAg є молодого (20-29 років) та середнього (30-45 років) віку. HBsAg-негативна інфекція у осіб старше 45 років зустрічалася значно рідше - у 19,5% [81]. Chen C.J. та Yang H. I. зазначають, що впродовж одного тижня після первинного виявлення HBsAg для дообстеження в клініку звернулися 22,6% пацієнтів, від 2-х тижнів до 1 місяця - 23,3%, до 1 року - 21,1%. Разом з тим, більше 1/3 (33,1%) пацієнтів з HBV-інфекцією роками не зверталися за подальшим обстеженням на предмет хронічного вірусного гепатиту В (ХВГВ) [64]. Персистенція HBsAg через шість місяців після гострої інфекції сприймається як ознака хронічної інфекції [118].

В нашому дослідженні середній рівень АлАТ серед «носіїв» HBsAg був у межах референсних значень ($28,5 \pm 8,5$ Од/л), на відміну від хворих), на відміну від хворих на ХГВ ($143,9 \pm 29,8$ Од/л, $p < 0,05$). Середній рівень АлАТ серед

чоловіків з HBsAg був вірогідно вищим ($30,5 \pm 5,6$ Од/л), ніж серед жінок ($25,3 \pm 3,9$ Од/л), $p < 0,05$

В роботі Coppola N. et al. вказується, що при поглибленому динамічному дослідженні при HBsAg-носійстві не виявляється вірусне навантаження, при нормальних показниках активності амінотрансфераз, УЗД і фіброеластографії [72].

Згідно власних результатів, число жінок носіїв, які мали рівень АЛАТ до 20 Од/л було вищим, ніж чоловіків (31,1% проти 7,3%, $p < 0,05$). Рівень АЛАТ вище 30 Од/л був встановлений у 40,0% чоловіків з HBsAg та 11,1% жінок-носіїв HBsAg ($p < 0,05$). В загальному підсумку, 33 чоловіки (60,0%) та 14 жінок (31,1%) мали постійно нормальний рівень АЛАТ у відповідності до суворого критерію запропонованого Prati et al. (рівень АЛАТ 30 Од/л або менше у чоловіків та 19 Од/л або менше у жінок).

За даними Niederau C., майже у всіх пацієнтів, віднесених до неактивних носіїв вірусу гепатиту В виявлено ДНК ВГВ в кількості менш 7800 копій/мл (1560 МО/мл), в середньому, $4406 \pm 356,4$ копій/мл; встановлені мінімальні порушення імунної системи і наявність фіброзу різного ступеня [209]

За аналізу клінічної симптоматики у носіїв HBsAg не було виявлено таких синдромів, як спленомегалія, жовтяниця, артралгія, міалгія. В поодиноких випадках, впродовж тривалого спостереження були відмічені диспепсичний (14,0%), астеновегетативний (27,0%) синдроми, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%) та втрата ваги тіла менше 5,0% від вихідної (6,0%). Проте, синдроми мали ізольований, а не комплексний характер та не асоціювалися з підвищенням печінкових трансаміназ. Також в усіх випадках носійства HBsAg спостерігався нормальний рівень ДНК ВГВ з числом копій менше переважало 2000 МО/мл.

На думку авторів, при хронізації HBV HBeAg можуть виявлятися протягом багатьох місяців і років. У типових випадках гострого гепатиту виявлення HBeAg має малу інформативну цінність. Зазвичай HBeAg виявляються в сироватці крові при появі HBsAg, але зникають впродовж декількох тижнів після завершення гострої фази гепатиту. Антитіла до HBeAg

виявляються після зникнення HBeAg з сироватки і їх присутність пов'язують з імовірністю спонтанного розрешення гострої інфекції [33, 77, 213]. Хоча присутність HBeAg приймається як класичний показник реплікації, в багатьох популяціях анти-HBe і ДНК HBV можуть бути знайдені позитивними одночасно [55, 77, 213]. Під час природного перебігу інфекції HBV, синтез HBeAg переривається під час реплікації вірусу в результаті різних мутацій і тільки ДНК HBV залишається як маркер віремії, що супроводжується наявністю анти-HBe [201]. Після перенесеного вірусного гепатиту В anti-HBe зберігаються в крові до 5 років, але зникають зазвичай раніше, ніж anti-HBs і anti-HBc.

В нашій роботі встановлено, що вік HBeAg-позитивних пацієнтів був вищим, ніж HBeAg-негативних та співвідносився як $39,4 \pm 4,2$ та $35,6 \pm 4,8$ років ($p < 0,05$). Більш високі значення С-реактивного протеїну виявлялися в групі з HBeAg(+) варіанті ХГВ ($5,33 \pm 1,67$ проти $3,82 \pm 1,12$ мг/мл, $p < 0,05$).

У власному дослідженні виявлено ряд вірогідних взаємозв'язків між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АлАТ - $r = -0,25$ ($p < 0,05$), АсАТ - $r = -0,31$ ($p < 0,05$)), прямий зв'язок між рівнем АлАТ та тривалістю захворювання ($r = 0,28$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r = 0,37$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Встановлено прямий зв'язок між рівнем ДНК-копій та лімфоцитозом ($r = 0,28$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Результати дослідження Summers J. A. et al. показано, що в абсолютній більшості хворих з HBe-негативною інфекцією (73%) фіброз відсутній, або є мінімальним - F1, із середнім значенням щільності печінки $6,3 \pm 0,31$, що свідчить про наявність легкого ураження печінки під тривалим впливом вірусу гепатиту В [255].

В роботі Chen Y. et al. при хронічному гепатиті В за HBeAg(-) варіантом за даними динамічної фіброеластографії пацієнтів, були встановлені високі стадії фіброзу печінки - F2-F3, при цьому діапазон еластичності печінки

становив від 7,8-8,8 до 11,9 кПа. У 27,4% хворих виявлена стадія фіброзу F4, але клініко-лабораторні ознаки цирозу печінки були відсутні [66].

В нашій роботі, за даними неінвазивного фібротесту, що базувався на оцінці важкості фіброзу за системою METAVIR, встановлено більшу частоту хворих зі стадіями F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg-негативним варіантом перебігу ХГВ. Доведено підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанті перебігу гепатиту В, що підтверджувалось вірогідним показником odds ratio (2,86 [1,0-10,4]).

Також нами встановлено суттєве збільшення рівня ДНК ВГВ при HBeAg(+) вірусному гепатиті ($25,9 \cdot 10^5$ ДНК-копій проти $7,7 \cdot 10^4$ ДНК-копій). Відносно кількісного рівня HBsAg вірогідної різниці в групах не виявлено ($11,8 \cdot 10^3$ проти $9,4 \cdot 10^3$). Проте, кількісний вміст HBsAg при хронічному гепатиті В асоціювався з більшою тривалістю захворювання ($r=0,24$, $p<0,05$) та більш низьким рівнем лімфоцитів ($r=-0,28$, $p<0,05$).

На сьогоднішній день у сфері та терапії HBV досягнуто значний прогрес. У багатьох індустріальних країнах в даний час схвалено препарати інтерферону (ІФН) та нуклеозидні/нуклеотидні аналоги (НА) для лікування хронічного гепатиту В [161]. Зокрема, використовують ІФН- $\alpha 2a$ і ІФН- $\alpha 2b$, пегільований ІФН - ПегІФН- $\alpha 2a$ і - $\alpha 2b$, ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір [245, 267].

Пегільовані інтерферони - це рекомбінантні ІФН- α пролонгованої дії - PEG (кон'юговані ІФН- α), що представляють ІФН- $\alpha 2a$, з'єднаний з молекулою поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 40 кДа, і ІФН- $\alpha 2b$, об'єднаний з молекулою ПЕГ з масою 12 кДа. Ці препарати мають найбільшу противірусну активність. Перевагою інтерферонотерапії є повна відсутність генотипової резистентності, досягнення стійкої вірусологічної відповіді (зниження HBV ДНК нижче обумовленого рівня, зникнення HBeAg в крові) [56, 205, 263].

Пероральне введення аналогів нуклеотидів призводить до ефективного, тривалого інгібування реплікації HBV. У більшості пацієнтів це лікування не має серйозних побічних ефектів, однак, зазвичай не призводить до

сероконверсії HBsAg, і тому ці препарати повинні призначатись впродовж багатьох років або навіть на невизначений термін [36, 190]. ІФН можуть призвести до сероконверсії HBsAg частіше, в порівнянні з нуклеотидними аналогами, але вони пов'язані з більшою кількістю побічних ефектів і не можуть бути призначені пацієнтам з розвинутим або навіть декомпенсованим цирозом. В цілому, лікування хронічного гепатиту В може ефективно контролювати вірусну реплікацію в довгостроковій перспективі майже у всіх пацієнтів [175]. Це, таким чином, знижує ризик прогресування та погіршення захворювання печінки [63, 211] і навіть може призвести до зворотного розвитку фіброзу печінки та початкового цирозу [47, 130].

Наступним завданням дисертаційного дослідження було представити результати лікування хворих на хронічний гепатит В.

На першому етапі проаналізовано ефективність застосування різних варіантів противірусної терапії. Монотерапія пегільованим інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 хворим (27,0%). Нуклеотидний аналог (тенофовір 300 мг на добу) в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%)-54тижні. Ламівудин (Зеффікс) отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23%)-54 тижні. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- α -2а та ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%-48тижнів. Моніторинг полягав в оцінці загального стану, показників загальноклінічного, біохімічного, вірусологічного дослідження крові та здійснювався на 0-му, 24-му, 48-му та 54-му тижнях лікування для пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією.

В усіх групах хворих, що отримували противірусну терапію, було встановлено зниження рівня АлАТ через 24 та 52 тижні противірусної терапії: в групі ламівудину на 24 тижні вміст АлАТ знижувався в 2,39 разів ($p < 0,05$), на 38,7% порівняно з терміном 6 міс. ($p_1 < 0,05$). В групі тенофовіру вихідний рівень АлАТ знижувався з $174,6 \pm 48,8$ до $54,6 \pm 23,0$ Од/л через 24 тижні ($p < 0,05$), досягаючи $38,8 \pm 18,9$ Од/л на 52 тижні ($p_1 < 0,05$). При застосуванні пег-інтерферону- α -2а вміст АлАТ знижувався в 3,3 разів до 24 тижня ($p < 0,05$), на 52,4% в кінці року проспективного спостереження (до $35,1 \pm 17,5$ Од/л, $p_1 < 0,05$).

Таким чином, вірогідної різниці між групами монотерапії встановлено не було. Найбільш ефективною за середнім рівнем АлАТ була комбінована терапія із включенням пег-інтерферону- α -2а та ламівудину, тому що в цій групі значне зниження (5,2 разів) та нормалізація рівня АлАТ відбувалась, фактично, вже через 24 тижні ($36,4 \pm 14,3$ Од/л, $p < 0,05$).

При лікуванні ламівудином на 4 тижні спостереження нормалізацію рівня АлАТ виявлено у 11 пацієнтів (39,2%), що було на 9,8% більше, ніж при терапії тенофовіром (29,4%), практично не відрізнялося від результатів терапії пег-інтерфероном α -2а (37,9%), було на 6,9% менше, ніж при комбінованому лікуванні (46,1%). При комбінованій противірусній терапії на 12 тижні нормалізацію рівня АлАТ досягнуто у 57,7% хворих. Через 48-52 тижнів В найбільшою ефективністю відносно нормалізації вмісту АлАТ характеризувалась монотерапія пег-інтерфероном α -2а (84,3%) та комбінована терапія (92,3%).

На 24 тижні за рівнем нормалізації АлАТ ефективність пег-інтерфероном α -2а була на 11,0% вищою, на 48-52 тижні – на 20,0% вищою в порівнянні з ламівудином. Через 48-52 тижнів (1 рік) після початку лікування встановлено вірогідно більш високу ефективність тенофовіру в порівнянні з ламівудином щодо рівня АлАТ. Ефективність комбінованої терапії відносно нормалізації рівня АлАТ була вірогідно вищою та становила на 4 тижні 46,0%, проти 39,0% (RR 0,85 [0,46-1,58], OR 0,75 [0,26-2,23]) на 12 тижнях – 58,0% проти 54,0% (RR 0,93 [0,58-1,49], OR 0,85 [0,29-2,48]).

Ми порівняли отримані дані з результатами інших робіт. Зокрема, для оцінки ефективності ламівудину при ХВГВ в дослідження Ambrosio R. були включені 97 пацієнтів у віці від 18 до 68 років з HBeAg-негативним статусом. У 69,5% пацієнтів вихідний рівень ДНК HBV становив вище 4 log₁₀ копій/мл [73]. Дослідження проводилося у відповідності з визначенням «спостережні дослідження» («non-interventional trials»), опублікованих у Європейській Директиві з Клінічних досліджень (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). До кінця 48-тижневого лікування кліренс HBsAg відзначено у 6% пацієнтів, що відповідало результатами інших

когортних досліджень [29,187]. У 10,0% не отримано відповіді на лікування, що найімовірніше, асоційоване зі значним вірусним навантаженням. Вихідні рівні АЛАТ в даному дослідженні не дозволили виявити кореляцію з частотою повної вірусологічної відповіді. Вірусологічний прорив відмічено на рівні 2,0% з підвищенням рівня ДНК HBV [73].

У нашій роботі зазначено зниження С-реактивного протеїну в усіх групах противірусної терапії: ламівудину (з $1,76 \pm 0,89$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$), тенофовіру (з $1,89 \pm 0,62$ до $1,22 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), пег-інтерферону- α -2а (з $1,86 \pm 0,56$ до $1,21 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), комбінованої терапії (з $1,80 \pm 0,54$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$).

В роботі Сологуб Т. В. та співав. зазначено, що ефективність комбінованої терапії із застосуванням інтерферону та ламівудину, дозволяє досягти ремісії у 58,8% хворих; вказується високий фармакотерапевтичний ефект, однак, стійка біохімічна та вірусологічна відповідь, зберігається лише у 44,1% хворих. При застосуванні ж ПЕГ-ІФ та ламівудину, повна стабільна ремісія (біохімічна та вірусологічна) спостерігається у 47,6% випадків, проте застосування зазначених препаратів у 44,4% хворих супроводжувалося небажаними реакціями на тлі лікування (головні болі, запаморочення і артралгії, депресивний синдром) [15], що співпадає з отриманими нами результатами.

Нами встановлено вірогідне зниження рівня HBsAg вже через 3 місяці противірусної терапії в усіх групах противірусної терапії та зниження вдвічі через 6 місяців терапії. Слід зазначити найкращу ефективність противірусної терапії тенофовіром, а також комбінованої противірусної терапії, $p < 0,05$.

В роботі Lu G. C. et al. комбінована противірусна терапія спричиняла виражену сероконверсію. Згідно даних зазначених авторів, елімінація HBeAg з появою анти-HBeAg виявлялася у 57,1% хворих, які отримували циклоферон і ламівудин, у 64,1% пацієнтів, які лікувалися пег-інтерфероном- α -2а з ламівудином та у 66,1% хворих, в терапію яких включений пег-інтерферон- α -2а з циклоферон. В цьому ж дослідженні, через 24 тижні після закінчення терапії частота стійкої вірусологічної відповіді, зі збереженням нормального рівня

трансаміназ, відсутністю HBeAg, DNA HBV і появою HBeAg склала 35,7% (циклоферон+ламівудин), 39,7% (пег-інтерферон- α -2a +ламівудином) і 44,1% (пег-інтерферон- α -2a +циклоферон) [180].

На наступному етапі в дисертаційній роботі розглядаються побічні ефекти протівірусної терапії. Найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення ППН- α -2a. Зокрема, при співставленні з ламівудином, грипоподібний синдром реєструвався на 59,3% частіше, артралгія – на 42,9%, міалгія – на 23,8% частіше, цитопенічний синдром - на 67,9%, $p < 0,05$. Окрім того, на фоні застосування пег-інтерферон- α -2a більш часто пацієнти вказували на зниження ваги ($p < 0,05$) та появу шкірних висипань за типом кропив'янки.

За даними ряду робіт, ІФН- α має численні та дозозалежні побічні реакції, через які 5% хворих відмовляються від лікування на початку курсу, а 20% пацієнтів не доводять його до кінця [31, 133]. Проте, зазвичай, такі прояви є мінучими та проходять впродовж першого місяця терапії [281]. В інших роботах вказується, що при протівірусній терапії можливі диспепсичні явища, діарея, зниження маси тіла, випадання волосся, неврологічні і психічні (депресія) розлади. Диспептичні явища зазвичай зникають самостійно. В результаті антипроліферативного ефекту ІФН- α й утворення антитіл до клітин периферичної крові розвивається лейко- та тромбоцитопенія, рідше анемія [293].

За даними Сологуб Т. В. та співав., виражена грипоподібна реакція на перші 3-5 ін'єкції ІФН відзначається у 80% хворих, однак призначення нестероїдних протизапальних препаратів дозволяє усунути ці явища. У хворих з групи комбінованої терапії (ІФН та ламівудин) через 3 місяці з'являлися порушення з боку психо-емоційної сфери (афективна збудливість - 47,1%, поганий сон і зниження маси тіла - 34,4%, почуття тривоги - 30,0% випадків), що не вимагало призначення антидепресантів. Серед інших побічних ефектів ці ж дослідники вказують на випадання волосся у 34,4% хворих [15].

За призначення тенофовіру проти призначення пег-інтерферон- α -2a нами не було зареєстровано таких побічних дій, як грипоподібний синдром (0,0

проти 63,0, RR - 0,03 [0,01-0,33], OR - 0,02 [0,002-0,15], $p < 0,05$), цитопенія (0,0 проти 75,0%, RR - 0,04 [0,006-0,27], OR - 0,01 [0,001-0,086], $p < 0,05$), зниження ваги (0,0% проти 56,0%, RR - 0,05 [0,007-0,37], OR - 0,02 [0,003-0,19], $p < 0,05$) та шкірних висипань (0,0% проти 9,4%). Осалгія при прийомі тенофовіру зустрічалась в поодиноких випадках (2,9%), на відміну від артралгії (50,0%) в разі призначення інтерферону (RR - 0,06 [0,008-0,42], OR - 0,03 [0,004-0,25], $p < 0,05$), міалгія, відповідно – в 5,9% та 31,3% (RR - 0,19 [0,04-0,79], OR - 0,14 [0,03-0,69], $p < 0,05$). І, якщо зі сторони центральної нервової системи, прийом тенофовіру супроводжувався, в ряді випадків, головним болем (14,7%), то за призначення інтерферону відмічалися випадки депресії та безсоння (34,0%, RR - 0,43 [0,17-1,0], OR - 0,33 [0,09-1,0], $p < 0,05$).

За даними інших робіт, при комбінованій терапії з включенням ІФН- α небажані реакції виникають у більшості хворих. В ряді випадків (до 30,0%), лікування було припиняється через загострення супутньої патології гастродуоденальної системи, іноді – через розвиток аутоімунного тиреоїдиту, цитопенічного синдрому (біля 50,0%) та депресивних розладів (до 30,0%) [298, 282, 45, 308].

При застосуванні комбінованої терапії в нашій роботі проти монотерапії ламівудином спостерігався додатний ризик побічних ефектів (грипоподібного синдрому на 58,9% ($p < 0,05$), артралгій та осталгій - на 47,0% ($p < 0,05$), міалгії на 31,0% ($p < 0,05$), випадків зниження настрою, безсоння, головного болю - на 24,0% ($p < 0,05$), цитопенії на 61,9% ($p < 0,05$), на 44,0% - зниження ваги ($p < 0,05$)). Абсолютний та відносний ризик, а також шанси грипоподібного синдрому та цитопенії були значно меншими при монотерапії ламівудином, ніж в групі комбінованої терапії. Окрім того, при монотерапії пег-інтерферон- α -2а дещо більшою була частота загострення панкреатиту, депресивні стани, зниження ваги ($p > 0,05$). Проте, при комбінованій терапії незначно частіше виявлялись міалгія, артралгія, зниження лібідо та шкірні висипання ($p > 0,05$).

Стійкою вірусологічною відповіддю (ВО) вважалось зниження реплікативної активності вірусу гепатиту В менш 2000 МО/мл на 24-й і 48-му тижнях терапії. Частковою вірусологічною відповіддю вважали зниження

реплікації вірусу гепатиту В більш ніж в 10 разів від початкового рівня до 24-го тижня терапії. При стійкій вірусологічній відповіді передбачалося збереження реплікації вірусу гепатиту В не вище 2000 МО/мл до 24 тижнів спостереження після закінчення противірусної терапії.

В нашій роботі через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на тлі пег-інтерферон- α -2а спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, а на фоні ламівудину – в 46,0% випадків. До 12 тижнів проспективного спостереження вірогідної різниці між ламівудином та тенофовіром не було отримано, проте відносна ефективність та шанси стійкої вірусологічної відповіді через 6 та 12 місяців після початку противірусної терапії є вищими при застосуванні тенофовіру ($p < 0,05$).

В роботі Тетової В. Б. та співав. проводиться оцінка ефективності терапії аналогами нуклеозидів. Автори зазначають, що до 52-го тижня нормалізація показників АЛАТ відзначена у 65,3% пацієнтів; незначне підвищення показника АЛАТ (від 1 до 3 норм) зареєстровано у 11,6% хворих. Часткову вірусологічну відповідь було досягнуто у 7,0%, повну вірусологічну відповідь - 93% (ДНК HBV < 300 копій/мл). Загалом, ефективність лікування аналогами нуклеозидів була оцінена дослідниками у 95,9% пацієнтів, поганих оцінок поставлено не було [16].

В міжнародних рандомізованих клінічних дослідженнях підтверджено ефективність та безпеку нуклеозидних аналогів на великих вибірках. Разом з тим, такі дослідження мають ряд обмежень. Так, дослідження GLOBE включалися пацієнти з вірусним навантаженням ДНК HBV більше $6 \log_{10}$ копій/мл, в той час як згідно з міжнародними рекомендаціями лікування слід починати вже при вірусному навантаженні ДНК HBV $> 4-5 \log_{10}$ копій/мл. При аналізі підгруп HBeAg-негативних пацієнтів з вірусним навантаженням $< 7 \log_{10}$ копій/мл частота повної відповіді (досягнення підпорогового рівня ДНК HBV) на 24-му тижні становило 95%, з цієї групи 91% пацієнтів зберігали відповідь до 104-го тижня. Ризик резистентності не перевищував 2% від загального числа пацієнтів [89]. В епідеміологічному дослідженні [223], що проводиться у країнах Європи, 81% пацієнтів, які потребують лікування, на

момент початку лікування характеризуються вихідним вірусним навантаженням $\leq 7 \log_{10}$ копій/мл. Особливо виділено ефективність тенофовіру, який забезпечує повну вірусологічну відповідь у переважній більшості пацієнтів з HBeAg(-) варіантом ХГВ (до 93%) [147].

Вважається, що в стадії імуноелімінації у 10-20% хворих на рік відбувається спонтанний кліренс HBeAg та спостерігається ремісія процесу з настанням 3-й стадії — стадії інтеграції, коли реплікативна активність вірусу значно знижується, геном вірусу вбудовується (інтегрується) в геном гепатоцитів і продовжує синтезувати HBsAg. При цьому запальний процес і розвиток фіброзу в печінці зменшуються, відбувається нормалізація рівнів амінотрансфераз при збереженні HBV-антигенемії [272]. Ряд авторів пропонують називати цю стадію стадією низької реплікації [277]. В тривалому проспективному дослідженні в Італії підтверджено сприятливий прогноз на фоні лікування у цієї категорії пацієнтів: впродовж 25-річного спостереження з 204 хронічних носіїв HBsAg, раніше пролікованих від ХГВ, померло 17 осіб (8,4%), з них тільки 4 (2,1%) — від захворювань печінки. Спонтанний кліренс HBsAg настав у 24% пацієнтів (0,5—2% в рік), сероконверсія — у 10% [249].

В нашій роботі через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді в групі тенофовіру була на 25,2% більшою, ніж в групі ламівудину (64,5% проти 39,3%, RR 0,61 [0,36-1,0], OR 0,36 [0,12-1,0], $p < 0,05$); загальний рівень стійкої вірусологічної відповіді через 48-52 тижнів після початку противірусної терапії становив 46,4% в групі ламівудину та 74,2% в групі тенофовіру (RR 0,63 [0,40-0,98], OR 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$).

Вважається, що основний предиктор сероконверсії HBeAg у HBeAg-позитивних хворих на хронічний гепатит В - рівень АлАТ до початку лікування. Також в дослідженнях підтверджено, що супресія вірусу є вираженішою при комбінованому лікуванні за наявності в схемі ПЕГ-ІФН- $\alpha 2$ [165].

В нашій роботі вірогідні розходження за показниками ефективності доведено для комбінованої противірусної терапії проти монотерапії ламівудином, починаючи з 6 місяця спостереження (62,0% проти 39,0%, RR

0,64 [0,37-1,0], OR 0,90 [0,14-1,0]). Також встановлено, що ефект комбінованої терапії є стійким та зберігається до 12 місяців спостереження (77,0% проти 46,0%, RR 0,60 [0,38-0,94], OR 0,26 [0,08-0,84], $p < 0,05$).

Загальна кількість хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (ДНК HBV < 300 копій/мл) не відрізнялась через 4 та 12 тижнів в групах монотерапії пег-інтерферон- α -2а (25,0% та 38,0%, $p > 0,05$) та комбінованої терапії (31,0% та 38,0%, $p > 0,05$); через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді при комбінованому лікуванні була на 24,0% більшою, ніж в групі монотерапії (62,0% проти 38,0%, RR 0,61 [0,35-1,0], OR 0,38 [0,13-1,0], $p < 0,05$).

На наступному етапі задачами нашого дослідження було виявити предиктори відповіді на противірусну терапію при хронічному гепатиті В в залежності від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту, ступеню фіброзу та рівня віремії. Використовувався метод лінійної регресії за Капланом-Мейером.

Терапія пег-інтерферон- α -2а є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, що підтверджується в лінійному регресійному аналізі (log-rank критерій – $p < 0,05$). Вірогідність отриманих результатів базується на достовірних показниках RR та OR через 24 та 48-52 тижні (2,92 [1,11-7,73] та 6,0 [1,25-28,9], 2,51 [1,36-4,61] та 20,6 [2,18-194,4] відповідно), $p < 0,05$.

Ефективність 48-тижневої терапії ПЕГ-ІФН- α з досягненням стійкої вірусологічної відповіді, за даними великих досліджень, становить 22-44%. Зазвичай, кращі результати продемонстровані при інфікуванні генотипами вірусу 2 і 3 [166, 256, 60]. При виборі схеми ПВТ слід орієнтуватися не лише на рівень АЛАТ та вірусного навантаження, але й також на вираженість цитопенії, в першу чергу, тромбоцитопенії.

Нами було доведено більшу ефективність ламівудину для HBeAg(-) – варіанту хронічного гепатиту В, проте різниця між групами регресійного аналізу за критерієм log-rank була недостовірною ($p > 0,05$).

За призначення тенофовіру до 10 тижня спостереження між HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантами хронічного гепатиту В вірогідної різниці за стійкістю вірусологічної відповіді виявлено не було. Проте, з 10 тижня проспективного

спостереження можна спостерігати розходження кривих графіку лінійної регресії та зазначити тенденцію до більш ефективного застосування тенофовіру при HBeAg(-) варіанті хронічного гепатиту В. Абсолютна ефективність тенофовіру через 24 тижні при HBeAg(-) – варіанті ХГВ є на 26,0% вищою, ніж при HBeAg(+) – варіанті. Через 48-52 при HBeAg(-) – варіанті абсолютна ефективність тенофовіру становить 72,0% проти 40,0% у хворих з HBeAg(+) – варіантом хронічного гепатиту В.

В роботі Красавцева Е. Л. та співав. відзначено низьку ефективність ламівудину в якості противірусної терапії HBV-інфекції в зв'язку з високою частотою розвитку резистентності до препарату в термін від 6 місяців до 1,5 років (67%). Найкращі результати лікування були досягнуті при призначенні тенофовіру при HBeAg(+)-варіанті ХГВ - через 6 місяців у всіх пацієнтів досягнуто повну вірусологічну відповідь [7].

Іншими авторами вважається, що основний предиктор сероконверсії по HBeAg у HBeAg-позитивних хворих - рівень АЛАТ до початку лікування. Інші фактори, такі як індекс гістологічної активності, початково низьке навантаження HBV DNA, інфікування генотипами А і В вірусу гепатиту В мають обмежене значення [134].

В нашому дослідженні частота сероконверсії варіювала залежно від режимів терапії і через 6 місяців лікування варіювала від 2,9% при монотерапії тенофовіром до 12,5% при монотерапії пег-інтерферон- α -2а

В роботі Xing T. et al. відмічено, що частота HBeAg сероконверсії після 1 року лікування ламівудином є аналогічною при 16 тижневій терапії препаратами стандартного інтерферону, але нижчою в порівнянні з пегільованим інтерфероном впродовж року [300]. Окрім того, ефективність монотерапії ламівудином протягом року оцінена в трьох клінічних дослідженнях, які об'єднали 731 пацієнтів, які раніше не отримували противірусне лікування. На момент закінчення лікування ламівудином HBeAg сероконверсія склала 16-18%, в той час як в групі контролю (плацебо) лише 4-6%. Гістологічну відповідь відзначено у 49-56% пацієнтів основної групи і 23-25% пацієнтів групи контролю. При збільшенні тривалості лікування до 5 років

HBeAg сероконверсія зросла до 50%. У пацієнтів з низькою вихідною активністю АлАТ показник HBeAg сероконверсії становить менше 10% через 1 рік лікування, при збільшенні тривалості терапії до 3 років - лише 19% [300].

В нашій роботі елімінація HBsAg залежала, в першу чергу, від від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ.

На наступному етапі задачею дисертаційної роботи було проаналізувати стійкість вірусологічної відповіді залежно від ступеня фіброзу (F0-F4), визначеного в неінвазивному тесті. Найбільш часто стіка вірусологічна відповідь спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% Cumulative odds ratio [95%CI] 1,787 [1,0-3,32] та χ^2 за Пірсоном – 16,347, $p < 0,001$).

При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступені фібротичних змін печінки. При переході до F2-F4 вірогідність стійкої вірусологічної відповіді зменшувалась на 63,6% при F2, 58,3% при F3 та 75,0% при F4 (Cumulative odds ratio [95%CI] 1,787[1,0-3,32], χ^2 Pearson – 3,024, $p = 0,088$).

В спостереженнях за пацієнтами, які довгостроково приймали ламівудин, показано, що частота стійкої вірусологічної та біохімічної відповідей поступово знижується при збільшенні тривалості лікування через селекцію резистентних мутантних штамів вірусу. У пацієнтів з тривалою вірусною супресією відбувається зменшення активності запально-некротичних змін в печінці, ступеня фіброзу, а також регрес цирозу печінки [179]. В декількох дослідженнях повідомляється, що у пацієнтів, у яких впродовж тривалого часу була супресія вірусної реплікації, рідше розвивається печінкова декомпенсація і показник смертності, асоційованої з захворюванням печінки є більш низьким [83].

Тенофовір в нашій роботі був кращим, порівняно з ламівудином, при наявності ступеню F4 фібротичних змін та 100,0% вірогідністю стійкої вірусологічної відповіді при F4 (χ^2 Pearson – 9.373, $p = 0,025$). Також, за стійкістю вірусологічної відповіді, тенофовір був ефективним при F1 ступені фібротичних змін. Також нами доведено, що пег-інтерферон- α -2a є

високоєфективним за стійкістю вірусологічної відповіді при F4 ступені фібротичних змін з АЕ – 66,7% та OR – 3,41. При цьому, слід відмітити, лінійну залежність стійкості вірусологічної відповіді від ступеню фіброзу печінки за шкалою F1-F4.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні проводилася оцінка динаміки фіброзу у 651 пацієнта при розвитку фібротичних змін печінки. Критеріями включення в дослідження були HBeAg або вірусне навантаження більше 10^5 МО/мл ($> 700\ 000$ геномних еквівалентів / мл), а також підтверджений результатами біопсії мостовидний фіброз. Пацієнти були рандомізовані у дві групи: тенофовір та плацебо. Статистично достовірні відмінності між групами були отримані за двома дуже важливими параметрами щодо прогресування захворювання печінки (індекс Child-Turcotte-Pugh, розвиток декомпенсації ЦП або ГЦК) (7,8% vs. 17,7%, $p=0,001$) і частотою розвитку ГЦК (3,9% vs. 7,4%, $p=0,047$). Клінічне спостерігалось у пацієнтів з відсутністю рецидиву реплікації HBV та було відзначено в 51% випадків [159].

Наступним завданням роботи була оцінка стійкості вірусологічної відповіді на противірусну терапію, залежно від вірусного навантаження. Найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді була концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціювалося з 58,8% ефективністю терапії та повною відповіддю.

Таким чином, в клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність аналогів нуклеотидів при лікуванні ХГВ. Через 1 рік лікування зниження HBV DNA до невизначеного рівня зареєстровано у 60-70% пацієнтів. Однак, у абсолютної більшості пацієнтів (~90%) після відміни препарату відзначений рецидив реплікації вірусу [68]. Збільшення тривалості лікування супроводжується зниженням його ефективності через селекцію резистентних штамів HBV [188]. При низькій відповіді на лікування інтерфероном-альфа в мультицентровому клінічному дослідженні змінювалась схема лікування на терапію аналогами нуклеозидів або комбіновану терапію [128].

Тобто, проведення противірусної терапії пацієнтам з ХГВ дозволяє покращити результати лікування за умови пригнічення реплікації вірусу. У

нашій роботі проведено оцінку критеріїв ефективності та безпеки при протівірусної терапії хронічного гепатиту. В цілому, було доведено високу ефективність державної програми та розроблені критерії ефективності протівірусної терапії при різних клінічних формах хронічного вірусного гепатиту В.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання внутрішньої медицини – досліджено клініко-епідеміологічну характеристику перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів в схемах терапії. Результати, які отримали в процесі дослідження, дозволили зробити наступні висновки:

1. Встановлено значну територіальну нерівномірність виявлення HBsAg. Найбільш часто маркер виявляли у вагітних у м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%), а у донорів крові у Єланецькому (2,2%), Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%).

2. Доведено незначний вплив споживання наркотиків на поширення HBV-інфекції в Миколаївській області у сучасних умовах, про що свідчить відсутність кореляційного зв'язку між кількістю споживачів наркотиків, які знаходяться на диспансерному обліку по регіонах області, та територіальним розподілом показників частоти виявлення HBsAg у донорів крові ($r=0,09 > 0,05$), та слабкого зв'язку ($r=0,21$, $p < 0,05$) між зазначеними показниками у вагітних.

3. Серед лабораторних особливостей хронічного гепатиту В доведено, що при HBeAg(+) варіанті вміст печінкових трансаміназ є значно вищим ($p < 0,05$), ніж при HBeAg(-). Доведено, що вік HBeAg(+) пацієнтів є вищим, ніж HBeAg(-) варіанті ($39,4 \pm 4,2$ та $35,6 \pm 4,8$ років, $p < 0,05$). Додатковою особливістю HBeAg(+) варіанту є вищий рівень С-реактивного протеїну ($p < 0,05$). Доведено більшу частоту стадій F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В та підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанті ($p < 0,05$).

4. В усіх групах хворих, які отримували протівірусну терапію, було встановлено зниження рівня АлАТ через 24 тижні протівірусної терапії: при прийомі ламівудину в 2,39 разів ($p < 0,05$), прийомі тенофовіру – в 3,2 рази ($p < 0,05$), прийомі пег-інтерферону- α -2а – в 3,3 рази ($p < 0,05$), при комбінованій

терапії – в 5,2 рази. Доведено зниження С-реактивного протеїну та рівня HBsAg в усіх групах хворих через 6 місяців лікування: препаратами ламівудину ($p < 0,05$), тенофовіру ($p < 0,05$), пег-інтерферону- α -2а ($p < 0,05$), а також комбінованої терапії ($p < 0,05$).

5. Найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення пег-інтерферону- α -2а. Зокрема, при співставленні з ламівудином, грипоподібний синдром реєструвався на 59,3% частіше, артралгія – на 42,9%, міалгія – на 23,8% частіше, цитопенічний синдром – на 67,9%, $p < 0,05$.

6. Доведено, що через 12 місяців після прийому ПВТ стійку вірусологічну відповідь досягнуто в 59,0% випадків після отримання курсу пег-інтерферону α -2а, курсу ламівудину – в 46,0%, курсу тенофовіру – в 74,2%, при комбінованій терапії -77% клінічних випадків. Встановлено, що терапія пег-інтерфероном була більш ефективною при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 6,0 [1,25-28,9], OR - 20,6 [2,18-194,4], $p < 0,05$), а ламівудин є більш ефективним для HBeAg(-) – варіанту хронічного гепатиту В. При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, а при переході до F2-F4 ступенях фіброзу найбільш ефективним було застосування тенофовіру.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано ввести в облікову та звітну статистичні форми щодо HBV-інфекції розподіл тестувань вагітних на первинні та повторні (в незалежності від терміну вагітності).
2. Для аналізу епідеміологічної ситуації в регіоні з метою виявлення частоти носійства HBsAg серед вагітних слід використовувати процедуру Кохрана-Армітеджа та рівняння лінійної регресії: число випадків на 1000 обстежених = $a + (b * \text{score})$, де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = -0.721 to -0.370).
3. Терапія пег-інтерфероном- α -2а є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, а лікування ламівудином або тенофовіром – при HBeAg(-) варіанті хронічного гепатиту В. Слід враховувати, що при виборі тенофовіру до 10 тижня спостереження між HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантами вірогідної різниці

за стійкістю вірусологічної відповіді не виявляється, абсолютна ефективність тенофовіру при HBeAg(-) варіанті є достовірно вищою від 24 тижнів терапії.

4. Для оцінки ефективності лікування хворих з ХГВ рекомендовано в рутинному порядку проводити неінвазивний фібротест. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати при F1- F2 ступенях фіброзу. При F4-ступені фіброзу слід обирати інтерферон або тенофовір. Слід враховувати, що тенофовір є найкращим серед доступних схем терапії за наявності F4-ступеня зі 100,0% вірогідністю стійкої вірусологічної відповіді

5. При виборі терапії слід проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій ВГВ. Слід враховувати, що найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціюється з 58,8% ефективністю терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Выбор аналога нуклеоз(т)идов для лечения хронического гепатита В. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (1): 10-23.
2. Асадов Д.А. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов у взрослых в первичном звене здравоохранения. Ташкент, 2013; 14-29.
3. Билалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. Архивъ внутренней медицины. 2015; 2 (22): 8-14.
4. Вірусний гепатит В (хронічний). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Мультидисциплінарна робоча група. Голубовська О. А., Крамарьов С. О., Ліщишина О. М., та ін. Київ: 2016. 566.
5. Гураль А. Л., Сергеева Т. А., Шагінян В. Р., Іваківська Н. В., Раєвська Г. Є. та ін. Серологічна діагностика гепатиту В. Практичний посібник. К.: 2004. 35.
6. Исламбекова З.А. Принципы ранней диагностики рака печени, ассоциированного с хроническим гепатитом В и С. Сибирский онкологический журнал. 2009; 1 (31): 36-39.
7. Красавцев Е. Л., Романова Е. И. Изменение структуры заболеваемости пациентов с хроническими формами гепатита в вирусной инфекции и оценка эффективности разных схем его лечения. Проблемы здоровья и экологии. 2016; 47 (1): 27-31.
8. Мусин А.Г., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Насибуллин И.М. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (3): 95-99.
9. Про забезпечення дорослих, хворих на хронічний гепатит В, лікарськими засобами / лікарськими засобами (медичними імунобіологічними препаратами), НАКАЗ МОЗ України № 404 від 17.06.2014. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0744-14>.

10. Про затвердження Порядку визначення обсягів потреби в закупівлі лікарських засобів закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, НАКАЗ МОЗ України № 782 від 11.07.2017. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0851-17?lang=en>
11. Рахманова А.Г., Александров П.А., Шаройко В.В. Оккультный гепатит в, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы (обзор). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2015; 3: 78-87.
12. Рашидова М.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Гутник И.Н., Чудинова Е.Л., Королева Н.В., Гомелля М.В. Современные представления о вирусных гепатитах (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2015; 6 (106): 67-74.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-сфера, 2004. 312.
14. Слепцова С.С., Рахманова А.Р., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в республике Саха-Якутия. *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии*. 2012; 4 (2): 109–116.
15. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В. Терапия больных хроническим вирусным гепатитом В, резистентных к ламивудину. *Современные наукоемкие технологии*. 2007; 7: <https://www.science-education.ru/pdf/2007/6-2/8.pdf>
16. Тетова В.Б., Беляева Н.М. Безопасность и эффективность применения телбивудина у взрослых HBeAg-негативных пациентов с компенсированным хроническим гепатитом В. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (3): 25–30.
17. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 7: 121–128.
18. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у

дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2016 N 613.

Київ: 2016. 46.

19. Федосеева Л.Р., Торчинский Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В у беременных. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; 2: 28-32.

20. Шагінян В. Р. Сучасні ставлення до діагностики вірусних гепатитів. Матеріали наради семінару з актуальних питань епідеміології, лаб. д-ки та проф. вір. інф. Київ:1997. 20.

21. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Чудинова Е.Л., Власов Б.Я., Федоров Б.А., Рашидова М.А. Оценка функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(2): 390–393.

22. Щеголев А. И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; 9: 164-169.

23. Aba H.O., Aminu M. Seroprevalence of hepatitis B virus serological markers among pregnant Nigerian women. *Ann. Afr. Med.* 2016; 15 (1): 20-27.

24. Afify S.M., Hassan G., Osman A., Calle A.S., Nawara H.M., et al. Metastasis of Cancer Stem Cells Developed in the Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma. *Bioengineering (Basel)*. 2019; 6 (3): pii: E73.

25. Alawad A.S., Auh S., Suarez D., Ghany M.G. Durability of Spontaneous and Treatment-related Loss of Hepatitis B s Antigen. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2019; pii: S1542-3565(19)30751-7.

26. Allain J.P., Mihaljevich I., Gonzalez-Fraile M.I. et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2013; 53 (7):1405-1415.

27. Arababadi M.K., Hassanshahi G., Pourfathollah A.A. et al. Post-transfusion occult hepatitis B (OBI): A Global Challenge for Blood Recipients and Health Authorities. *Hepatitis Monthly*. 2011; 11 (9): 714–718.

28. Arena U., Vizzutti F., Corti G., Ambu S., Stasi C., Bresci S., et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008; 47: 380–384.
29. Arif A., Levine R.A., Sanderson S.O., Bank L., Velu R.P., Shah A. et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig. Dis. Sci*. 2003; 48: 1425-1430.
30. Arnolds K.D., Benson F.N. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann. Intern. Med*. 2009; 150 (2): 111-124.
31. Aslam H., Qadeer R., Kashif S.M., Rehan M., Afsar S. Unique side effects of interferon. *J. Pak. Med. Assoc*. 2015; 65 (8): 895-897.
32. Aziz M., Aziz H., Waheed Y., Gill M.L. Predictors of Therapeutic Outcome to Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor in Hepatitis B Patients. *Viral Immunol*. 2018; 31(9): 632-638.
33. Badur S, Akgun A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J. Clin. Virol*. 2001; 21: 229-37.
34. Baiocchi A., Montaldo C., Conigliaro A., Grimaldi A., Correani V., Mura F. Extracellular matrix molecular remodeling in human liver fibrosis evolution. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151736.
35. Baolin L, Fuchun Z, Siwei L, Haolan H, Yu L, et al. Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co-infection: a retrospective cross-sectional study in Guangdong, China. *PLoS One*. 2014; 9(12): e115888.
36. Bartenschlager R., Cornberg M., Pietschmann T. Personalized treatment of viral hepatitis of the present and the future: Hepatitis B, C, delta, and E. *Internist (Berl)*. 2017; 58 (7): 666-674.
37. Beck J., Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (1): 48-64.
38. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 1449–1457.

39. Bissinger A.L., Fehrle C., Werner C.R., Lauer U.M. et al. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from Central Europe. *Pol. J. Microbiol.* 2015; 64 (1): 15–21.
40. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* 2013; 58 (3): 593-608.
41. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 316 (1-2): 71-81.
42. Bonilla G.R., Roberts L.R. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2005; 42: 760–777.
43. Bosch F.X., Ribes J., Díaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5 Suppl 1): S5-S16.
44. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology.* 2004; 127: S56–S61.
45. Brouwer W.P., Xie Q., Sonneveld M.J., Zhang N., Zhang Q., Tabak F., Streinu-Cercel A., Wang J.Y., Idilman R., Reesink H.W., Diculescu M., Simon K., Voiculescu M., Akdogan M., Mazur W., Reijnders J.G., Verhey E., Hansen B.E., Janssen H.L.; ARES Study Group. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology.* 2015; 61 (5): 1512-1522.
46. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., Moriconi F., Ciccorossi P., Coco B., et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* 2010; 139: 483-490.
47. Cadranet J.F., Lahmek P., Causse X., Bellaiche G., Bettan L, Fontanges T., Medini A., Henrion J., Chousterman M., Condat B. et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 565–576.
48. Calès P., Boursier J., Oberti F., Moal V., Fouchard Hubert I., Bertrais S., Hunault G., Rousselet M.C. and multicentric groups (SNIFF, ANRS HC 23). A

- single blood test adjusted for different liver fibrosis targets improves fibrosis staging and especially cirrhosis diagnosis. *Hepatol Commun.* 2018; 2 (4): 455-466.
49. Caligiuri P., Cerruti R., Icardi G., Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (1):145-154.
50. Candotti D., Boizeau L., Laperche S. Occult hepatitis B infection and transfusion-transmission risk. *Transfus. Clin. Biol.* 2017; 24 (3): 189-195.
51. Cangelosi Q., Means S.A., Ho H. A multi-scale spatial model of hepatitis-B viral dynamics. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0188209.
52. Cardoso A.C., Carvalho-Filho R.J., Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut.* 2011; 60: 759–764.
53. Cardoso A.C., Carvalho-Filho R.J., Stern C., Dipumpo A., Giuily N., Ripault M.P., et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012; 32: 612–621.
54. Cardoso A.C., Moucari R., Figueiredo-Mendes C., Ripault M.P., Giuily N., Castelnau C. et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010; 52: 652-657.
55. Carman W.F., Jacyna M.R., Hadziyannis S., Karayiannis P., McGarvey M.J., Makris A., Thomas H.C. Mutation preventing formation of hepatitis Be antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588-591.
56. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16 (5): 300-314.
57. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int.* 2014 Feb;34 Suppl 1:91-6.
58. Castera L., Bernard P.H., Le B.B., Foucher J., Trimoulet P., Merrouche W., et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 455–465.

59. Castillo J., Martinez-Araj O.T., Bartolamej M.R. et al. High prevalence of occult Hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Ridney international*. 2014; 86 (3): 619-624.
60. Caviglia G.P., Abate ML, Pellicano R, Smedile A. Chronic hepatitis B therapy: available drugs and treatment guidelines. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2015; 61 (2): 61-70.
61. Çerçioğlu D, Kınıklı S, Cesur S, Hatipoğlu Ç A, Arslan K, Gönültaş M. Evaluation of Histological Response in Chronic Hepatitis B Patients with Tenofovir or Entecavir Therapy. *Mikrobiyol Bul* 2020 Jan;54(1):95-109.
62. Chang T.T., Gish R.G., de Man R., Gadano A., Sollano J., Chao Y.C. et al .; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (10): 1001-1010.
63. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L., Safadi R., Lee S.S., Halota W. Goodman Z. et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52: 886–893.
64. Chen C.J., Yang H.I. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 (4): 628-638.
65. Chen M.B., Wang H., Zheng Q.H., Zheng X.W., Fan J.N., et al. Effectiveness of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (34): e16943.
66. Chen Y., Li Y., Li N., Fan X., Li C., Zhang P., Han Q., Liu Z. A Noninvasive Score to Predict Liver Fibrosis in HBeAg-Positive Hepatitis B Patients with Normal or Minimally Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *Dis Markers*. 2018; 2018:3924732. <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/3924732/> eCollection 2018.
67. Chen Y.-C., Huang S.-F., Chu C.-M., Liaw Y.-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J. Viral. Hepat*. 2012; 19: 138–146.

68. Chen Y.C., Liaw Y.F. Pharmacotherapeutic options for hepatitis B. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (3): 355-367.
69. Cheng X., Xia Y., Serti E., Block P.D., Chung M., Chayama K., Rehermann B., Liang T.J. Hepatitis B virus evades innate immunity of hepatocytes but activates cytokine production by macrophages. *Hepatology.* 2017; 66 (6):1779-1793.
70. Chu C. M., Liaw Y. F. HBsAgseroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow up. *Hepatology.* 2007; 45: 1187-1192.
71. Chuaypen N., Payungporn S., Poovorawan K., Chotiyaputta W., Piratvisuth T., Tangkijvanich P. Next generation sequencing identifies baseline viral mutants associated with treatment response to pegylated interferon in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Virus Genes.* 2019; 55(5): 610-618.
72. Coppola N., Onorato L., Minichini C., Di Caprio G., Starace M., Sagnelli C., Sagnelli E. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (27): 2729-2739.
73. D'Ambrosio R., Aghemo A. Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks. *Hepat Mon.* 2012; 12: 361-368.
74. Dandri M., Petersen J. Latest developments in the treatment of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016; 62 (1): 88-102.
75. Datta S. Compartmentalization of hepatitis B virus: Looking beyond the liver. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (20): 2241-2244.
76. Degenhardt L., Peacock A., Colledge S., Leung J., Grebely J., Vickerman P., Stone J., Cunningham E.B., Trickey A., Dumchev K., Lynskey M., Griffiths P., Mattick R.P., Hickman M., Larney S. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob. Health.* 2017; 12: e1192-e1207.
77. Dienes H.P., Gerken G., Goeagen B., Heermann K., Gerlich W., Meyer Zum Buschenfelde K.H. Analysis of precore DNA sequence and detection of precore antigen in liver specimens from patients with anti-hepatitis B e positive chronic hepatitis. *Hepatology* 1995; 21: 17

78. Dionne-Odom J., Tita A.T., Silverman N.S. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(1): 6-14.
79. Dong S., Chen Q.L., Song Y.N., Sun Y., Wei B., Li X.Y., Hu Y.Y., Liu P., Su S.B. Mechanisms of CCl₄-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis. *J Toxicol. Sci.* 2016; 41 (4): 561-572.
80. Dong Y., Li X., Zhang L., Zhu Q., Chen C., Bao J., Chen Y. CD4⁺ T cell exhaustion revealed by high PD-1 and LAG-3 expression and the loss of helper T cell function in chronic hepatitis B. *BMC Immunol.* 2019; 20 (1): 27.
81. Eko Mba J.M., Bisseye C., Ntsame Ndong J.M., Mombo L.E., Bengone C., Mouelet Migolet G., M'batchi B., Kosiorek H.E., Butterfield R.J., Roberts L.R., Borad M.J., Nagalo B.M. Prevalent hepatitis B surface antigen among first-time blood donors in Gabon. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0194285.
82. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1264- 1273.
83. Emery J.S., Feld J.J. Treatment of hepatitis B virus with combination therapy now and in the future. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31 (3): 347-355.
84. Enomoto S., Yoshino H., Hasegawa T., Komatsu H., Sasahara S., Takano M. Esumi A. Phylogenetic investigation for the risk of hepatitis C virus transmission to surgical and dental patients. *JVH.* 2001; 8 (2): 148-153.
85. Enticott J.C., Kandane-Rathnayake R.K. Prevalence versus incidence. *Transfusion.* 2012; 52 (9): 1868-1870.
86. Everson G.T. Treatment of hepatitis C in the patient with decompensated cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3 (Suppl. 2): 106-112.
87. Eynde E.V., Riveiro-Barciela M. Management and treatment of patients with hepatitis B. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016; 34 (Suppl 3): 47-51.
88. Fan H., Lin L., Jia S., Xie M., Luo C., Tan X., Ying R., Guan Y., Li F. Interferon alpha treatment leads to a high rate of hepatitis B surface antigen seroconversion in Chinese children with chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26 (Suppl 1): 77-84.

89. Fan J., Zhang Y., Xiong H., Wang Y., Guo X. Nucleotide analogue-resistant mutations in hepatitis B viral genomes found in hepatitis B patients. *J. Gen. Virol.* 2015; 96 (Pt 3): 663-670.
90. Fang J., Li W., Peng X., Tan Z., Tan M., Zhang C., Wang W., Xu Z., Zhou G. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving immunosuppressive therapy for glomerulonephritis: a retrospective analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2017; 49 (3): 475-482.
91. Fatemipour M., Arabzadeh S.A.M., Molaei H., Geramizadeh B., Dabiri S., Fatemipour B., Vahedi S.M., Malekpour Afshar R. Evaluation of STAT3 rs1053004 single nucleotide polymorphism in patients with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2017; 63 (12): 45-50.
92. Feld J.J. Hepatitis B Reactivation: The Controversies Continue. *Dig Dis.* 2017; 35 (4): 351-358.
93. Flink H.J., Van Zonneveld M., Hansen B.E., De Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 297-303.
94. Fonseca J.C. Hepatitis D. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002; 35 (2): 181-190.
95. Fontenele A.M.M., Filho N.S., Ferreira A.S.P. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review. *Annals of Hepatology.* 2013; 12 (4): 359-363.
96. Forner A., Reig M., Varela M., Burrel M., Feliu J., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc).* 2016; 146 (11): 511.e1-511.
97. Fraquelli M., Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: S25-S31.
98. Furuta M., Ueno M., Fujimoto A., Hayami S., Yasukawa S., et al. Whole genome sequencing discriminates hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis from multi-centric tumors. *J. Hepatol.* 2017; 66 (2): 363-373.
99. Gane E.J. Future anti-HBV strategies. *Liver Int.* 2017; 37 (Suppl.) 1: 40-44.
100. Gao M., Feng C., Ying R., Nie Y., Deng X., Zhu Y., Tang X., Guan Y., Hu F., Li F. Novel one-step quantitative reverse transcription PCR assay for selective

amplification of hepatitis B virus pregenomic RNA from a mixture of HBV DNA and RNA in serum. *Arch Virol.* 2019; 164(11): 2683-2690.

101. Geramizadeh B., Ghazanfari Y., Nikeghbalian S., Malekhosseini S.A. A Single Center Study Comparing the Stainable Iron Depositions in 1000 Explanted Cirrhotic Livers of Different Causes. *Hepat Mon.* 2015; 15 (12): e33710.

102. Gordon S.C., Krastev Z., Horban A., Petersen J., Sperl J., Dihn P., et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology.* 2013; 58: 505-513.

103. Gozuacik D., Murakami Y., Saigo K., Chami M., Mugnier C., Lagorce D., Okanoué T., Urashima T., Brechot C., Paterlini-Brechot P. Identification of human cancer-related genes by naturally occurring Hepatitis B Virus DNA tagging. *Oncogene* 2001; 20: 6233-6240.

104. Grinsztejn B., Hughes M.D., Ritz J., Salata R., Mugenyi P., et al. Third-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries (ACTG A5288): a prospective strategy study. *Lancet HIV.* 2019; 6(9): e588-e600.

105. Gruszewska E., Cylwik B., Gudowska M., Panasiuk A., Flisiak R., et al. The concentration of total sialic acid in chronic hepatitis B and C. *Ann Clin Biochem.* 2019; 56 (1): 118-122.

106. Guéchet J., Boisson R.C., Zarski J.P., Sturm N., Calès P., Lasnier E; ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. AST/ALT ratio is not an index of liver fibrosis in chronic hepatitis C when aminotransferase activities are determinate according to the international recommendations. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013; 37 (5): 467-472.

107. Guo R., Xie Y., Yang J., Lu H., Ye P., Jin L., Lin W. Increasing plasma ADAMTS13 activity is associated with HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients during 5 years of entecavir treatment. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 5916.

108. Hadziyannis S.J., Papatheodoridis G.V. Hepatitis Be-antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26: 130–141.

109. Hadziyannis S.J., Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001; 34: 617–624.

110. Hafeez Q.U., Butt A.S., Ahmed F. Management of Chronic Hepatitis B: Knowledge and Practices of Physicians in Pakistan. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018; 8(4): 342-351.
111. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., Fleischer R., Lok A.S. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007; 45: 1056–1075.
112. Hsu Y. S., Chien R. N., Yeh C. T., et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 35: 1522-1527.
113. Hu J., Li Q.L., Hou S.H., Peng H., Guo J.J. Association of Inducible T Cell Costimulator Polymorphisms with Susceptibility and Outcome of Hepatitis B Virus Infection in a Chinese Han Population. *Scand. J. Immunol.* 2015; 82(3): 275-281.
114. Hu J., Protzer U., Siddiqui A. Revisiting Hepatitis B virus: Challenges of Curative Therapies. *J. Virol.* 2019; pii: JVI.01032-19.
115. Hu L., Zhu Y., Zhang J., Chen W., Li Z., Li L., Zhang L., Cao D. Potential circulating biomarkers of circulating chemokines CCL5, MIP-1 β and HA as for early detection of cirrhosis related to chronic HBV (hepatitis B virus) infection. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 523.
116. Hu Y., Ye Y., Ye L., Wang X., Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B: A long-term follow-up cohort study from China. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (32): e16683.
117. Huang X., Hollinger F. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J. Viral. Hepatology.* 2014; 21 (3): 153–162.
118. Hussain A.B., Karamat K.A., Anwar M., Kazmi S.Y., Tariq W.U. Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis carriers. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2004; 14:18-20.
119. Imai S., Yamana H., Inoue N., Akazawa M., Horiguchi H., Fushimi K., Migita K., Yatsushashi H., Sugiyama M., Mizokami M. Validity of administrative database detection of previously resolved hepatitis B virus in Japan. *J. Med. Virol.* 2019; 91(11): 1944-1948.

120. Inoue J., Akahane T., Nakayama H., Kimura O., Kobayashi T., et al. THERME Study Group. Comparison of hepatitis B virus genotypes B and C among chronically hepatitis B virus-infected patients who received nucleos(t)ide analogs: A multicenter retrospective study. *Hepatol Res.* 2019; 49(11): 1263-1274.
121. Inoue T., Tanaka Y. The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen. *Genes (Basel).* 2019; 10 (5): E357.
122. Iracheta-Vellve A., Petrasek J., Gyongyosi B., Satishchandran A., Lowe P., Kodys K., Catalano D., Calenda C.D., Kurt-Jones E.A., Fitzgerald K.A., Szabo G. Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (52): 26794-26805.
123. Jain V., Sahu R., Misra-Bhattacharya S., Vyas S.P., Kohli D. Enhancement of T-helper type I immune responses against hepatitis B surface antigen by LPS derivatives adjuvanted liposomes delivery system. *J. Drug. Target.* 2008; 16 (9): 706-715.
124. Janssen H.L, Van Z.M., Senturk H., Zeuzem S., Akarca U.S., Cakaloglu Y., et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365: 123–129.
125. Javan B., Kalani M.R., Shahbazi M. Interleukin-1 gene cluster Haplotype analysis in the chronic outcome prediction of the Hepatitis B virus infection. *J Med Virol.* 2018; 90 (3): 510-517.
126. Kan F., Ye L., Yan T., Cao J., Zheng J., L. W. Proteomic and transcriptomic studies of HBV-associated liver fibrosis of an AAV-HBV-infected mouse model. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 641.
127. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus research.* 2007; 127 (2): 164-176.
128. Kayaaslan B., Akinci E., Ari A., Tufan Z.K., Alpat S.N., Gunal O., Tosun S., Guner R., Tabak F. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42 (1): 40-47.

129. Keitel S., van der Poel C.L., Janssen M.P., Behr-Gross M.-E. The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe. 2007. 57.
130. Kim C.H., Um S.H., Seo Y.S., Jung J.Y., Kim J.D., Yim HJ, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, et al. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27:1589–1595.
131. Kitrinou K.M., Corsa A., Liu Y., Flaherty J., Snow-Lampart A., Marcellin P., Borroto-Esoda K., Miller M.D. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2014; 59 (2): 434-442.
132. Knoll A., Pietrzyk M., Loss M., Goetz W.A., Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation.* 2005; 79: 1631–1633.
133. Konerman M.A., Lok A.S. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20 (4): 645-665.
134. Krastev Z., Antonov K., Jeleu D.T. The prevention of an expected hepatic flare in HBe negative patients after lamivudine discontinuation. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006; 15 (4): 389-391.
135. Kwo P.Y., Puenpatom A., Zhang Z., Hui S.L., Kelley A.A., Muschi D. Initial uptake, time to treatment, and real-world effectiveness of all-oral direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection in the United States: A retrospective cohort analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (8): e0218759.
136. Lafaro K. J., Demirjian A. N., Pawlik T. M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015; 24 (1): 1-17.
137. Lai J., Liu Y., Pan C., Lin C., Sun F., Huang Z., Lin Y., Zhou R., Lin Y., Zhou Y. Interleukin-1 receptor antagonist expression is inversely associated with outcomes of hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13 (6): 2867-2875.
138. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen Harry LA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2017; Vol. 67: 370–398.

139. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R et al. Entecavir monotherapy for NUC naive chronic hepatitis B patients from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years. *Hepatology*. 2011; 54 (Suppl. 1): Abstract 1436
140. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X., Marcellin P., Thongsawat S., Cooksley G., et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2682–2695.
141. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral. Hepat.* 2004; 11 (2): 97-107.
142. Lazarevic I., Banko A., Miljanovic D., Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019; 11 (9): E778.
143. Lebensztejn D.M., Skiba E., Sobaniec-Lotowska M.E., Kaczmarek M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis b treated with lamivudine. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52: 114-119.
144. Lee D., Lyu H., Chung Y.H., Kim J.A., Mathews P., et al. Genomic change in hepatitis B virus associated with development of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (23): 5393-5399.
145. Lee H.H., Kang H., Cho H. Recovery of NK(CD56+CD3-) Cells after One Year of Tenofovir Therapy for Chronic Hepatitis B Infection. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 27 (6): 1204-1308.
146. Lee J., Park J.Y., Huh K.H., Kim B.S., Kim M.S., Kim S.I., Ahn S.H., Kim Y.S. Rituximab and hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/ anti-HBc-positive kidney transplant recipients. *Nephrol Dial. Transplant.* 2017; 32 (4): 722-729.
147. Lee Y.B., Lee J.H. Is tenofovir monotherapy a sufficient defense line against multi-drug resistant hepatitis B virus? *Clin. Mol. Hepatol.* 2017; 23 (3): 219-221.
148. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M.N. et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TImp-1 and TImp-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with pIIIInp and hyaluronic acid. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (2): 271-279.

149. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009; 51 (3): 581-592.
150. Lewis-Ximenez Lia L., MR do Ó Kycia, Ginuino Cleber F., Silva Jucimara C., Schatzmayr Hermann G., Stuver Sherri, Yoshida Clara F.T. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health.* 2002; 2: 26.
151. Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L, Tang H. Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1179: 1-16.
152. Li M., Wu J., Xu G., Zhang Q., Chen Z., Liu Z. Therapeutic effect of antiviral regimens for chronic hepatitis B refractory to lamivudine plus adefovir. Article in Chinese. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013; 33 (12): 1823-1826.
153. Li M.H., Yi W., Zhang L., Lu Y., Lu H.H. et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon-alpha-based therapy. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26 (Suppl 1): 32-41.
154. Li Q., Lu C., Li W., Huang Y., Chen L. Impact of age on the diagnostic performances and cut-offs of APRI and FIB-4 for significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *Oncotarget.* 2017; 8 (28): 45768-45776.
155. Li X., Liu X., Tian L., Chen Y. Cytokine-Mediated Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus Infections. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 50 (1): 41-54.
156. Li X., Zhou L., Gu Y., Chen L., Gu L., Huang Y. Quantative HBsAg level correlates dendritic cells maturation in chronic hepatitis B patients. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019;. pii: S2210-7401(19)30182-2.
157. Liaw Y. F., Sung J. J., Chow W. C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1521-1531.
158. Liaw Y.F. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol. Int.* 2009; 3: 425-443.
159. Liaw Y.F. Impact of therapy on the outcome of chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2013; 33 (Suppl. 1): 111-115.
160. Liaw Y.F., Gane E., Leung N., Zeuzem S., Wang Y., Lai C.L., et al .; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136 (2): 486-495.

161. Liaw Y.F., Kao J.H., Piratvuth T., Chan H.L.Y., Chien R.N., Liu C.J. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology*. 2012; 6: 531–561.
162. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C., Farrell G., Lee C.Z., Yuen H., et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1521–1531.
163. Limothai U., Chuaypen N., Poovorawan K., Poovorawan Y., Tangkijvanich P. Genetic variation in STAT4 is associated with treatment response to pegylated interferon in patients with chronic hepatitis B. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2019; doi: 10.12932/AP-020419-0533. [Epub ahead of print].
164. Lin C.C., Shih C.T., Lee C.H., Ku M.K., Huang Y.L. Seroepidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Native and Immigrant Pregnant Women: A 20-Year Retrospective Study in Taiwan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019; 101(4): 899-904.
165. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (5): a021436.
166. Lin C.L., Kao J.H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31 (3): 249-255.
167. Lin C.L., Kao J.H. Novel therapies for hepatitis B virus cure - advances and perspectives. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44 (3): 213-222.
168. Lin S., Zhang Y.J. Interference of Apoptosis by Hepatitis B Virus. *Viruses* 2017; 9 (8) pii: E230.
169. Liotta L. A., Tryggvason K., Garbisa S., Hart I., Foltz C.M., Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature.* 1980; 284 (5751): 67-68.
170. Liu S.H., Seto W.K., Lai C.L., Yuen M.F. Hepatitis B: treatment choice and monitoring for response and resistance. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 10 (6): 697-707.
171. Liu W., Guo T.F., Jing Z.T., Tong Q.Y. Repression of death receptor-mediated apoptosis of hepatocytes by Hepatitis B virus e antigen. *Am J Pathol.* 2019; pii: S0002-9440(19)30670-4.

172. Liu Y., Li H., Yan X., Wei J. Long-term efficacy and safety of peginterferon in the treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26 (Suppl 1): 69-76.
173. Locarnini S. Molecular Virology of Hepatitis B Virus. *Seminars in Liver Disease.* 2004; 24 (Suppl. 1): 3-10.
174. Locarnini S., Hatzakis A., Chen D.S., Lok A. J. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *Hepatology.* 2015; 62 (1 Suppl): S76-86.
175. Lok A., McMahon B. J. Chronic hepatitis B. *J. Update 2009. Hepatology* 2009; 50: 661-662.
176. Lok A.S. Personalized treatment of hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2015; 21 (1): 1-6.
177. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45: 507–539.
178. Lok A.S., McMahon B.J., Brown R.S. Jr., Wong J.B. et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016; 63 (1): 284-306.
179. Lok A.S., Zoulim F., Dusheiko G., Ghany M.G. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *J. Hepatol.* 2017; 67 (4): 847-861.
180. Lu G.C., Yao J.M., Yang Y.D., Zheng L., Sheng J.F., Chen Y., Li L.J. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2013;19 (22): 3481-3486.
181. Luo D., Liu Y., Chen R., Niu M., Liu L., Li X., Li Q., Huang B., Wang J., Xu D., Lin S. Investigation of hepatitis B virus (HBV) rtS78T/sC69* mutation in a large cohort of chronic HBV-infected patients with nucleoside/nucleotide analogue treatment. *Antiviral Res.* 2019; 6: 170:
182. Lurie Y., Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (41): 11567-11583.
183. Ma W.L., Lai H.C., Yeh S., Cai X., Chang C. Androgen receptor roles in hepatocellular carcinoma, fatty liver, cirrhosis and hepatitis. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21 (3): 165-182.

184. Mak L.Y., Wong D.K., Cheung K.S., Seto W.K., Lai C.L., Yuen M.F. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47 (1): 43-54.
185. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S. et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2016; 122: 1757-1765.
186. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (39): 8720-8734.
187. Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J., Verkarre V., Vallet-Pichard A., Fontaine H. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 399-403.
188. Marcellin P, Asselah T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28 (6): 912-923.
189. Marcellin P., Avila C., Wursthorn K., Chuang W.L., Lau G.K., Peng C.Y., et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J. Hepatol.* 2010; 52: S6–S7.
190. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I.M., Washington M.K, Germanidis G., Flaherty JF, Schall RA, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013; 381: 468–475.
191. Marcellin P., Heathcote E.J., Buti M., Gane E, de Man R.A., Krastev Z., et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (23): 2442-2455.
192. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F. Farci P., Hadziyannis S. Jin R., et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1206–1217.
193. Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., De L.V., et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009; 29: 242–247.

194. Marek B., Kajdaniuk D., Janczewska-Kazek E., Beniowski M., Swietochowska E., Kos-Kudła B. et al. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (pIIIInp) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) levels in patients with chronic hepatitis B and C. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109 (6): 603-608.
195. Mchutchison J. G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J. R., Conrad A., Schiff E.R. Measurement serum of hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon study group. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (8): 945-951.
196. Méndez F.J., Almazán A.J., Nicolás C.S., Vidal B.A., Madrid O.M., Encinas M.A., García J.G., Fernández L.M., Zamora P.C., Belmonte E.R., Viñas P.E., Santos J.T. Evaluation of the degree of liver fibrosis and genetical characteristics in HIV patients with spontaneous clearance of HCV in Cartagena, Spain. *J. Int. AIDS Soc.* 2014; 17 (4 Suppl 3): 19637.
197. Meng J., Xu H., Sui D., Jiang J., Li J., Gao Y., Niu J. A retrospective serological survey of hepatitis B virus infection in Northeast China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1): 440.
198. Mialhes P., Maynard-Muet M., Lebossé F., Carrat F., Bouix C., Lascoux-Combe C., Sogni P., Rey D., Barthe Y., Pol S., Cacoub P., Zoulim F., Piroth L. Role of a 48-week pegylated interferon therapy in hepatitis B e antigen positive HIV-co-infected patients on cART including tenofovir: EMVIPEG study. *J Hepatol.* 2014; 61 (4):761-769.
199. Mitsumoto-Kaseida F., Murata M., Takayama K., Toyoda K., Ogawa E., Furusyo N., Hayashi J. Prevalence and characteristics of occult hepatitis B virus infection in Japanese human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Chemother.* 2019; 3: S1341-321X(19)30172-2.
200. Mittal S., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (suppl): S2-S6.
201. Miyakawa Y., Okamoto H., Nayumi M. The molecular basis of hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative infections. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 1-8.

202. Molagic V., Mihailescu R., Tiliscan C., Popescu C., Vladareanu A.M., Catana R., Radulescu M., Arama V., Arama S.S. Hepatitis B and C Virus Reactivation Patterns in a Romanian Cohort of Patients with Chronic Lymphoproliferative Disorders. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2019; 35 (3): 459-464.
203. Morales R.J., Vargas G. Occult HBV infection: A faceless enemy in liver cancer development viruses. *Viruses.* 2014; 6 (4): 1590–1611.
204. Murawaki Y., Ikuta Y., Okamoto K., Koda M., Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.* 2001; 36 (6): 399-406.
205. Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. *J. Appl. Toxicol.* 2008; 28 (2): 93-103.
206. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res.* 2008; 134 (1): 235-249.
207. National Travel Health Network and Centre. Hepatitis B travel health information sheet for health professionals. 2007; www.nathnac.org.
208. Neelam Marwaha, Suchet Sachdev. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (11): 2948-2954.
209. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (33): 11595-11617.
210. Ning L., Huang X., Xu Y., Yang G., Yang J., et al. Boosting of Hepatitis B Virus-Specific T Cell Responses After Pegylated-Interferon- α -2a Therapy for Hepatitis B e Antigen-Positive Pediatric Patients. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(12): 740-751.
211. Niro G.A., Ippolito A.M., Fontana R., Valvano M.R, Gioffreda D., Iacobellis A., Merla A., Durazzo M., Lotti G., Di Mauro L, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related Chronic Hepatitis under protracted nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat.* 2013; 20: 502–509.
212. Noble J., Jouve T., Malvezzi P., Rostaing L. Renal complications of liver diseases. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (11): 1135-1142.

213. Norden H, Brattstorm C, Magnius L. High frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBe positive sera on longitudinal follow up of the patients with renal transplants with chronic hepatitis. *Br. J. Med. Virol.* 1989; 27: 322-328.
214. Novac V.L., Kondratskiy B.O. Transfusion Medicine: A Viewpoint on the Problem and Perspectives of Development. *Ukr. Journ Hematology and Transf.* 2012; 4: 15-20.
215. Orlando R., Foggia M., Maraolo A.E., Mascolo S., Palmiero G., Tambaro O., Tosone G. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34 (6): 1059-1070.
216. Papatheodoridis G.V., Chrysanthos N., Hadziyannis E., Cholongitas E., Manesis E.K. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J. Viral. Hepat.* 2008; 15: 434–441.
217. Papatheodoridis G.V., Manesis E.K., Manolakopoulos S., Elefsiniotis I.S., Goulis J., Giannousis J. et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology.* 2008; 48: 1451–1459.
218. Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Liaw Y.-F., Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 57(1): 196-202.
219. Park H.S., Choe W.H., Han H.S., Yu M.H., Kim Y.J., et al. Assessing significant fibrosis using imaging-based elastography in chronic hepatitis B patients: Pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (25): 3256-3267.
220. Pascarella S., Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int.* 2011; 31 (1): 7–21.
221. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin. Mol Hepatol.* 2016; 22 (2): 219-237.
222. Pergam S.A., Wang C.C., Gardella C.M., et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199 (1): 38.e1-9.

223. Piccolo P., Lenci I., di Paolo D., Demelia L., Sorbello O., Nosotti L., Angelico M. A randomized controlled trial of sequential pegylated interferon- α and telbivudine or vice versa for 48 weeks in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir. Ther.* 2013; 18 (1): 57-64.
224. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int.* 2013; 33 (Suppl 1): 188-194.
225. Pol S., Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in “real-life” settings: from clinical trials to clinical practice. *J. Viral. Hepatitis* 2012; 19: 377-386.
226. Pollicino T., Saitta C., Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis.* 2011; 32: 1122–1132.
227. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 40.
228. Qi X., Liu X., Zhang Y., Hou Y., Ren L., et al. Serum Liver Fibrosis Markers in the Prognosis of Liver Cirrhosis: A Prospective Observational Study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2720-2730.
229. Raducan A., Bucur S., Caruntu C., Constantin T., Nita I.E., Manolache N., Constantin M.M. Therapeutic management with biological anti-TNF- α agent in severe psoriasis associated with chronic hepatitis B: A case report. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18 (2): 895-899.
230. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2008; 49: 652–657.
231. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R., Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35 (1): 39-52.
232. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis B and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology.* 2010.; 138: 1338–1345.

233. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet*. 2009; 373 (9682): 2223-2233.
234. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 18 (12): 997-1003.
235. Romero M., Madejón A., Fernández-Rodríguez C., García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. *J. World J Gastroenterol*. 2011; 17 (12): 1549-1552.
236. Rumi M. G., Aghemo A., Prati G. M., D'Ambrosio R., Donato M. F., Soffredini R., Del Ninno E., Russo A., Colombo M. Randomized study of peginterferon alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010; 138 (1): 108-115.
237. Saco T.V., Strauss A.T., Ledford D.K. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (3): 320-327.
238. Sagliocca T., Stroffolini P., Amoroso G., Manzillo L., Ferrigno F., Converti F., Palumbo E., Izzo A. Mele L. Risk factors for acute hepatitis B: a case - control study. *JVH*. 1997; 4 (1): 63-66.
239. Sahin T., Serin A., Emek E., Bozkurt B., Arikian B.T., Tokat Y. Effectiveness of Noninvasive Fibrosis Markers for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis B+D Induced Cirrhosis. *Transplant Proc*. 2019; S0041-1345(18)31711-1.
240. Sakamoto M., Mori T., Masugi Y., Effendi K., Rie I., Du W. Candidate molecular markers for histological diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Intervirology*. 2008; 51 (Suppl 1): 42-45.
241. Salo T., Liotta L.A., Tryggvason K. Purification And Characterization Of A Murine Basement Membrane Collagen-Degrading Enzyme Secreted By Metastatic Tumor Cells. *J. Biol. Chem*. 1983; 258 (5): 3058-3063.

242. Sanai F.M., Farah T., Albeladi K., Batwa F., Dahlan Y., Babatin M.A., Al-Ashgar H., AlMana H., Alsaad K.S., AlSwat K., Aljumah A., AlTraif I.H., Kailani B.E., Bzeizi K.I. Diminished accuracy of biomarkers of fibrosis in low replicative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17 (1): 101.
243. Segura Grau A., Valero López I., Díaz Rodríguez N., Segura Cabral J.M. Liver ultrasound: focal lesions and diffuse diseases. *Semergen.* 2016; 42 (5): 307-314.
244. Shamliyan T.A., Johnson J.R., MacDonald R., Shaukat A., Yuan J.M., et al. Systematic review of the literature on comparative effectiveness of antiviral treatments for chronic hepatitis B infection. *Journal of General Internal Medicine.* 2011; 26 (3): 326-339.
245. Shi M., Yang Z.J., Wang R.S., Zhang H. et al. Rapid quantitation of lamivudine-resistant mutants in lamivudine treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 373 (1-2): 172-175.
246. Shi Y., Wu Y.H., Wu W. et. al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2012; 32 (1): 231–240.
247. Simonetti J., Bulkow L., McMahon B.J., Homan C., Snowball M., Negus S., et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology.* 2010; 51: 1531–1537.
248. Sloan R.D., Ijaz S., Moore P.L., Harrison T.J., Teo C.G., Tedder R.S. Antiviral resistance mutations potentiate hepatitis B virus immune evasion through disruption of its surface antigen a determinant. *Antivir Ther.* 2008; 13 (3): 439-447.
249. Song G., Yang R., Rao H., Feng B., Ma H., Jin Q., Wei L. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J. Med. Virol.* 2017; 89 (3): 463-468.
250. Spearman C.W., Afihene M., Ally R., Apica B., Awuku Y., Cunha L., Dusheiko G, Gogela N., Kassianides C., Kew M., Lam P., Lesi O., Lohouès-Kouacou M.J., Mbaye P.S., Musabeyezu E. Musau B., Ojo O., Rwegasha J., Scholz B., Shewaye A.B., Tzeuton C., Sonderup M.W.; Gastroenterology and Hepatology Association of sub-Saharan Africa (GHASSA). Hepatitis B in sub-Saharan Africa:

- strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2 (12): 900-909.
251. Squadrito G., Spinella R., Raimondo G. The Clinical Significance of occult HBV infection. *Annals of Gastroenterology.* 2014; 27 (1): 15–19.
252. Staib F., Hussain S.P., Hofseth L.J., Wang X.W., Harris C.C. TP53 and liver carcinogenesis. *Hum. Mutat.* 2003; 21: 201-216.
253. Stramer S.L., Glynn S.A., Kleinman S.H. et al. Detection of HIV and HCV infections among antibodynegative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N. Engl. Med.* 2004; 351 (8): 7608.
254. Sullivan R., Gaskell C. R., Lewis C., Vollmer-Conna U., Post J.J. Infectious disease screening in patients prior to undergoing immunosuppressive therapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2019;. 73(10): e13406.
255. Summers J.A., Radhakrishnan M., Morris E., Chalkidou A., Rua T., Patel A., McMillan V., Douiri A., Wang Y., Ayis S., Higgins J., Keevil S., Lewis C., Peacock J. Virtual Touch™ Quantification to Diagnose and Monitor Liver Fibrosis in Hepatitis B and Hepatitis C: A NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ. Health Policy.* 2017; 15 (2): 139-154.
256. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5427-5434.
257. Suppiah J., Mohd Zain R., Bahari N., Haji Nawi S., Saat Z. G1896A Precore Mutation and Association With HBeAg Status, Genotype and Clinical Status in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepat. Mon.* 2015; 15 (10): e31490.
258. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J. Hepatol.* 2016; 64 (1 Suppl): S102-S116.
259. Sweileh W.M. Global research trends of World Health Organization's top eight emerging pathogens. *Global Health.* 2017; 13 (1): 9.
260. Tagliabue F., Burati M., Chiarelli M., Marando A., Simone M., Cioffi U. Left colonic metastasis from primary hepatocellular carcinoma: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (15): 2044-2048.
261. Tai D.I., Lin S.M., Sheen I.S., Chu C.M., Lin D.Y., Liaw Y.-F. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in

- relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009; 49: 1859–1867.
262. Taibi L., Boyd A., Bosselut N., Bottero J., Guéchet J., Lacombe K., Lasnier E., Baudin B., Vaubourdolle M. Diagnostic accuracy of the Coopscore© to predict liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus co-infection. *Ann. Clin. Biochem*. 2018; 55 (2): 236-243.
263. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis B. *Nat. Genet*. 2009; 41 (10): 1105-1109.
264. Tang C.M., Yau T.O., Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (20): 6262-6278.
265. Tavakolpour S., Darvishi M., Mirsafaei H.S., Ghasemiadl M. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2018; 50 (2): 95-106.
266. Tenney DJ, Pokornoski KA, Rose RE et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients. *J. Hepatol* 2009; 50 (Suppl. 1): S10.
267. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.M., Hwang J.P. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018; 63 (1): 1560-1599.
268. Thiele M., Glud L.L., Fialla A.D. et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One*. 2014; 9: P.e107177.
269. Tian C.H., Dai J., Zhang W., Liu Y., Yang Y. Expression of IL-17 and its gene promoter methylation status are associated with the progression of chronic hepatitis B virus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (23): e15924.
270. Tian Z.J., Shen Y., Li X.R., Wei Y.N., Fan H., Ren Q.K. Increased interleukin-32, interleukin-1, and interferon- γ levels in serum from hepatitis B patients and in HBV-stimulated peripheral blood mononuclear cells from healthy volunteers. *J Infect Public Health*. 2019;12 (1): 7-12.

271. Toscano A.L., Corrêa M.C. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV coinfecting patients: a case study. *Rev Saude Publica*. 2017; 51 (0): 24.
272. Trépo C., Chan H.L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014; 384 (9959): 2053-2063.
273. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol*. 2011; 54: 650–659.
274. Urban S., Schulze A., Dandri M., Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J. Hepatol*. 2010; 52 (2): 282-284.
275. Urganci N., Kalyoncu D., Erdem Eralp E. Effect of Interferon- α and Combined Interferon- α with Lamivudine Treatment on Anthropometric Measurements in Children with Chronic Hepatitis B. *Ann. Nutr. Metab*. 2017; 71 (1-2): 8-9.
276. Usman Z., Mijočević H., Karimzadeh H., Däumer M., Al-Mathab M., Bazinet M., Frishman D., Vaillant A., Roggendorf M. Kinetics of hepatitis B surface antigen quasispecies during REP 2139-Ca therapy in HBeAg-positive chronic HBV infection. *J. Viral. Hepat*. 2019; 26(12): 1454-1464.
277. Valaydon Z.S., Locarnini S.A. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2017; 31(3): 257-264.
278. Vallet-Pichard A., Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2014; 7: 148-155.
279. Velkov S., Ott J.J., Protzer U., Michler T. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. *Genes (Basel)*. 2018; 9 (10): 75-81.
280. Vermeulen M., Coleman C., Walker E. et al. Transmission of occult HBV infection by IDNAT screened blood. *Vox Sang*. 2014; 107 (Suppl. 1): 1467
281. Viganò M., Grossi G., Loglio A., Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int*. 2018; 38 (Suppl. 1): 79-83.
282. Viganò M., Mangia G., Lampertico P. Results of treatment of chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Clin. Liver Dis*. 2013; 17 (3): 425-443.

283. Walsh K.M., Fletcher A., Macsween R.N., Morris A.J. Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2000; 32 (2): 325-330.
284. Walsh R., Hammond R., Yuen L., Deerrain J., O'Donnell T., Leary T., Cloherty G., Gaggar A., Kitrinis K., Subramanian M., Wong D., Locarnini S. Predicting HBsAg clearance in genotype A chronic hepatitis B using HBsAg epitope profiling: A biomarker for functional cure. *Liver Int.* 2019; 39(11): 2066-2076.
285. Wang L., Ye G., Zhan C., Sun F., Lin Z., Jiang W., Wang Q. Clinical Factors Predictive of a Better Prognosis of Pulmonary Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; pii: S0003-4975(19)31206-8.
286. Wang Y., Liu D., Crowell L.E., Love K.R., Wu S.L., Hancock W.S. The application of HPLC/MS analysis with a multi-enzyme digest strategy to characterize different interferon product variants produced from *Pichia pastoris*. *Amino Acids.* 2019; 59 (1): 1353-1363.
287. Wang Z., Zhang J., Yang H., et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HbsAg titer of hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HbsAg passage through the placenta and therate of decay in babies. *J. Med. Virol.* 2003; 71: 360-366.
288. Wei F., Zheng Q., Li M., Wu M. The association between hepatitis B mutants and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (19): e6835.
289. Weild A.R., Gill O.N., Bennett D., Livingstone S.J., Parry J.V., Curran L. Prevalence of HIV, hepatitis B and hepatitis C antibodies in prisoners in England and Wales: a national survey *Commun. Dis. Public Health.* 2000; 3 (2): 121-126.
290. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017. 204.
291. Wong W.W.L., Pechivanoglou P., Wong J., Bielecki J.M., Haines A., et al. Antiviral treatment for treatment-naïve chronic hepatitis B: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst. Rev.* 2019; 8 (1): 207.
292. Woreta T.A., Alqahtani S.A. Evaluation of abnormal liver tests. *Med. Clin. North Am.* 2014; 98 (1): 1-16.

293. Wu D., Ning Q. Toward a Cure for Hepatitis B Virus Infection: Combination Therapy Involving Viral Suppression and Immune Modulation and Long-term Outcome. *J. Infect. Dis.* 2017; 216 (Suppl. 8): S771-S777.
294. Wu D., Wang P., Han M., Chen Y., Chen X., Xia Q., Yan W., Wan X., Zhu C., Xie Q., Jiang J., Wei L., Tan D., Dou X., Yu Y., Hou J., Luo X., Ning Q. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. *Hepatol Int.* 2019; Jun 6. doi: 10.1007/s12072-019-09956-1.
295. Xia Y., Protzer U. Control of Hepatitis B Virus by Cytokines. *Viruses.* 2017; 9 (1): E18.
296. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015; 61 (1): 292-302.
297. Xie H., Tong G., Zhang Y., Liang S., Tang K., Yang Q. PGK1 Drives Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Enhancing Metabolic Process. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (8): pii: E1630.
298. Xie Q.L., Zhu Y., Wu L.H., Fu L.L., Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0132219.
299. Xie Y.D., Feng B., Gao Y., Wei L. Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* 2013; 12: 594-601.
300. Xing T., Xu H., Cao L., Ye M. HBeAg Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analog Treatment: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169444
301. Xu B., Zhou N.M., Cao W.T., Li X.J. Evaluation of elastography combined with serological indexes for hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (37): 4272-4280.

302. Yan H., Zhong G., Xu G. et al. Sodium taurocholatecotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012; 13 (1): 1-28.
303. Yang L., Ding Y., Rao S., Chen C., Wu L., Sheng R., Fu C., Zeng M. Staging liver fibrosis in chronic hepatitis B with T1 relaxation time index on gadoxetic acid-enhanced MRI: Comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and FIB-4. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017; 45 (4): 1186-1194.
304. Yang Y., Gao J., Li H.L., Zheng W., Yang G., Zhang W., Ma X., Tan Y.T., Rothman N., Gao Y.T., Chow W.H., Shu X.O., Xiang Y.B. Dose-response association between hepatitis B surface antigen levels and liver cancer risk in Chinese men and women. *Int J Cancer*. 2016; 139 (2): 355-362.
305. Yang Y., Sun J.W., Zhao L.G., Bray F., Xiang Y.B. Quantitative evaluation of hepatitis B virus mutations and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis of prospective studies. *Chin. J. Cancer Res*. 2015; 27 (5): 497-508.
306. Ye G., Wang L., Hu Z., Liang J., Bian Y., Zhan C., Lin Z. Risk and prognostic nomograms for hepatocellular carcinoma with newly-diagnosed pulmonary metastasis using SEER data. *Peer J*. 2019; 7: e7496.
307. Yu J., Ding W.B., Wang M.C., Guo X.G., Xu J., et al. Plasma Circular RNA Panel to Diagnose Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Large-Scale, Multicenter Study. *Int. J. Cancer*. 2019; doi: 10.1002/ijc.32647.
308. Yuen M.F., Ahn S.H., Chen D.S., Chen P.J., Dusheiko G.M., Hou J.L., Maddrey W.C., Mizokami M., Seto W.K., Zoulim F., Lai C.L. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. *J. Clin. Gastroenterol*. 2016; 50 (4): 286-294.
309. Yuen M.F., Seto W.K., Fung J., Wong D.K-H., Yuen J.C-H., Lai C.L. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106: 1264-1271.
310. Zarski J.P., Marcellin P., Leroy V., Trepo C., Samuel D., Ganne-Carrie N., et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J. Hepatol*. 2006; 45: 343–346.

311. Zhang X., Dong P., Xu L., Tian Y., Sun H., Shi H., Duan Z., Chen L., Ren F. The different expression of caspase-1 in HBV-related liver disease and acts as a biomarker for acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 148.
312. Zhang Y.L., Zhang J., Cui L.Y. Interferon- α combined with lamivudine versus lamivudine monotherapy for the emergence of YMDD mutations in chronic hepatitis B infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (137): 133-139.
313. Zhao J., Shi J., Qu M., Zhao X., Wang H., Huang M., Liu Z., Li Z., He Q., Zhang S., Zhang Z. Hyperactive Follicular Helper T Cells Contribute to Dysregulated Humoral Immunity in Patients With Liver Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019; 10: 1915.
314. Zhou H., Gewaily D., Ahn S.H., Preskill C., Wang Y., et al. Sequence analysis and functional characterization of full-length hepatitis B virus genomes from Korean cirrhotic patients with or without liver cancer. *Virus Res.* 2017; 235: 86-95.
315. Zhou J., Wu X., Wei W., You H., Jia J., Kong Y. A Meta-Analysis of the Efficacy of Interferon Monotherapy or Combined with Different Nucleos(t)ide Analogues for Chronic Hepatitis B. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2016; 13 (5). pii: E730.
316. Zhou K., Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31 (3): 311-320.
317. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J. Hepatol.* 2005; 42 (3): 302-308.
318. Zoutendijk R., Reijnders J.G., Brown A., Zoulim F., Mutimer D., Deterding K. et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology.* 2011; 54: 443-451.

Додаток А

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

(* – особистий внесок здобувача)

У періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Пашков І.В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у обстежених донорів крові на HBsAg у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №4 (42), 2018. – С. 45-54.
2. Пашков І.В. Аналіз розповсюдженості HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016 рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №1 (43), 2019. – С. 56-65.
3. Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». –№2 (том 25), 2019. – С.76-80. (* – Дисертантом здійснено аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка матеріалів до друку).
4. Пашков І.В. Ефективність лікування хворих з HBeAg (+) маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону / І.В. Пашков // «East European Scientific Journal». –№7(47), 2019. – С.56-63.

У періодичних фахових виданнях, затверджених МОН України:

5. Пашков І.В. Поширеність HBV–інфекції у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков // «Профілактична медицина». – № 4(33), 2018. – С.17-25.

6. Козишкурт О.В. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних уражень печінки / О.В. Козишкурт, К.А. Талалаєв, М.І. Голубятников, В.В. Бабієнко, А.І. Савчук, Н.В. Єремєєва, І.В. Пашков // «Вісник Морської медицини». – №3(80), 2018.–С.45-56. (**–Дисертант здійснив підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку*).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Аналіз роботи Миколаївського обласного гепатологічного центру за період дії Державної цільової програми з лікування вірусних гепатитів / І.В. Пашков // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року м. Київ. – 2016. – С. 96-98.

8. Виявлення HBsAg у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков, Ю.В. Круглов // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського НАМНУ», 10-11 жовтня 2019р. м. Київ. – 2019. – С.147-149.

Додаток Б

+ 5 стор. – акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор
 Медичний Центр «VALEO»
 м. Миколаїв
 вул. Московська, 46

Затверджую.

„28” 01 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування нуклеозидних, нуклеотидних аналогів, ПЕГ-інтерферону, комбінованої терапії (застосування нуклеозидів та ПЕГ-інтерферону) хворим на хронічний вірусний гепатит В за державною програмою»

Метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.

2. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», 03038 м. Київ, вул. Амосова, 5
 КНП «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб» Миколаївської обласної ради, 54018 м. Миколаїв вул.Космонавтів,43

Пашков Ігор Володимирович, завідувач II інфекційного відділення, лікар інфекціоніст, Федорова С.Ф. директор КНП «МОЦЛІХ» МОР.

Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів

3. Джерело інформації: Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». –№2 (том 25), 2019. – С.76-80.

Назва передового досвіду (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, твори з їздів, конференцій, семінарів та ін.)

4. Місце впровадження: Медичний центр «VALEO» м. Миколаїв, вул Московська,46

Найменування лікувально-профілактичного закладу, його поштова адреса

5. Строки впровадження: з 02.02.2018 по 30.08.2020 ____

6. Загальна кількість спостережень: 16

7. Перевага впровадженної пропозиції: Заявлена пропозиція допомагає покращити якість діагностики, лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В у м. Миколаєві та Миколаївській області за державною програмою.

Форми, методи організації медичної допомоги

8. Ефективність впровадження: За допомогою заявленої пропозиції вдалося покращити якість діагностики, лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В м. Миколаєві та Миколаївській області за державною програмою та мінімізувати побічні дії противірусної терапії, а також розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Поліпшення умов праці, зростання продуктивності праці; умовне вивільнення медпрацівників, підвищення кваліфікації, удосконалення управління службою; економічний ефект та інші показники

9. Зауваження, пропозиції: не має

10. Заключення Запропонована методика «Ефективність застосування нуклеозидних, нуклеотидних аналогів, ПЕГ-інтерферону, комбінованої терапії (застосування нуклеозидів та ПЕГ-інтерферону) хворим на хронічний вірусний гепатит В за державною програмою» є позитивною.

„28” 01 2024 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи

УНУ імені Петра Могили

Володимир БЕГЛИЦЯ

02 2019р.

АКТ

впровадження матеріалів науково-дослідної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція до впровадження: «Ефективність застосування нуклеозидних, нуклеотидних аналогів, ПЕГ - інтерферону, комбінованої терапії (застосування нуклеозидів та ПЕГ- інтерферону) хворим на хронічний вірусний гепатит В за державною програмою».
2. Установа-розробник: ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», 03038 м. Київ, вул. Амосова, 5. КНП «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб» Миколаївської обласної ради, 54018 м. Миколаїв вул. Космонавтів, 43.
3. Автори: Пашков Ігор Володимирович – завідувач II інфекційного відділення, лікар-інфекціоніст КНП «МОЦЛІХ»МОР, Федорова С.Ф. директор КНП «МОЦЛІХ» МОР.
4. Джерело інформації: Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». – №2 (том 25), 2019. – С.76-80.
5. Установа, в якій проведено впровадження: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, медичний інститут, кафедра терапевтичних та хірургічних дисциплін.
6. Термін впровадження: 2019-2020 н.р.
7. Форма впровадження: навчальний процес терапевтів, лікарів загальної практики, інтернів.
8. Кількість лікарів, які прослухали курс: 160 осіб.
9. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: заявлена пропозиція допомагає покращити якість діагностики, лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В у м. Миколаєві та Миколаївській області за державною програмою.
10. Зауваження, пропозиції: запропонований метод діагностики може бути включений у післядипломну підготовку інтернів, терапевтів, лікарів загальної практики, лікарів інфекціоністів.

Відповідальний за впровадження:

к. мед. н., доцент(б.в.з.)

Завідувач кафедри

д.мед.н., професор

Олег ЧЕРНИШОВ

Максим ЗАК

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
«Миколаївська обласна
інфекційна лікарня»
Миколаївської обласної ради
С.Ф. Федорова

„ 14 ” 01 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування нуклеозидних, нуклеотидних аналогів, ПЕГ-інтерферону, комбінованої терапії (із застосуванням нуклеозидів та ПЕГ-інтерферону) хворим на хронічний вірусний гепатит В за державною програмою»

Метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.

2. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», 03038 м. Київ, вул. Амосова, 5

КНП «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб»

Миколаївської обласної ради, 54018 м. Миколаїв вул. Космонавтів, 43

Федорова Світлана Федорівна, директор КНП «МОЦЛІХ» МОР, лікар-інфекціоніст,

Пашков Ігор Володимирович, завідувач II інфекційного відділення, лікар-інфекціоніст.

Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів

3. Джерело інформації: Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». – №2 (том 25), 2019. – С.76-80.

Назва передового досвіду (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, твори з їздів, конференцій, семінарів та ін.)

4. Місце впровадження: Гепатологічний центр КНП «МОЦЛІХ» МОР м. Миколаїв, вул. Космонавтів, 43

Найменування лікувально-профілактичного закладу, його поштова адреса

5. Строки впровадження: з 02.02.2017 по 31.12.2021р

6. Загальна кількість запланованих спостережень: 220-250 осіб

7. **Перевага впровадженої пропозиції:** Заявлена пропозиція допомагає покращити якість діагностики, лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В у м. Миколаєві та Миколаївській області за державною програмою.

Форми, методи організації медичної допомоги

8. Ефективність впровадження: За допомогою заявленої пропозиції вдалося покращити якість діагностики, лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В м. Миколаєві та Миколаївській області за державною програмою та

мінімізувати побічні дії протівірусної терапії, а також розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Поліпшення умов праці, зростання продуктивності праці; умовне вивільнення медпрацівників, підвищення кваліфікації, удосконалення управління службою; економічний ефект та інші показники

9. Зауваження, пропозиції: не має

10. Заключення Запропонована методика «Ефективність застосування нуклеозидних, нуклеотидних аналогів, ПЕГ-інтерферону, комбінованої терапії (застосування нуклеозидів та ПЕГ-інтерферону) хворим на хронічний вірусний гепатит В за державною програмою» є позитивною.

„14” 01 2019 р.

С.Ф.Федорова



(підпис)